

Année 1900

N°

311

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le jeudi 26 avril 1900, à 1 heure

PAR

P. ROPITEAU

PHARMACIEN DE PREMIÈRE CLASSE

DE L'ASSOCIATION

DU

TRIONAL AVEC LA PARALDÉHYDE

Étude de quelques propriétés pharmacologiques particulières
à ce mélange

Président : M. POUCHET, professeur.

Juges : MM. } BUDIN, professeur.
ANDRÉ et WALLICH, agrégés

PARIS

VIGOT FRÈRES ÉDITEURS

23, PLACE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1900

Année 1900

N°

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le jeudi 26 avril 1900, à 1 heure

PAR

P. ROPITEAU

PHARMACIEN DE PREMIÈRE CLASSE

DE L'ASSOCIATION

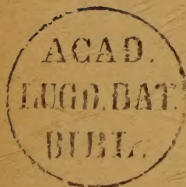
DU

TRIONAL AVEC LA PARALDÉHYDE

Étude de quelques propriétés pharmacologiques particulières
à ce mélange

Président : M. POUCHET, *professeur.*

Juges : MM. { BUDIN, *professeur.*
ANDRÉ et WALLICH, *agregés*



PARIS

VIGOT FRÈRES ÉDITEURS

23, PLACE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1900

UNIVERSITÉ DE PARIS. — FACULTÉ DE MÉDECINE

Doyen.	M. BROUARDEL
Professeurs.	MM.
Anatomie.	FARABEUF.
Physiologie.	CH. RICHET.
Physique médicale.	GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale.	GAUTIER.
Histoire naturelle médicale.	BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales.	BOUCHARD.
Pathologie médicale	{ HUTINEL.
Pathologie chirurgicale.	{ DEBOVE.
Anatomie pathologique.	LANNELONGUE.
Histologie	CORNIL.
Opérations et appareils.	MATHIAS DUVAL.
Pharmacologie et Matière médicale.	BERGER.
Thérapeutique	POUCHET.
Hygiène	LANDOUZY
Médecine légale	PROUST.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	BROUARDEL.
Pathologie expérimentale et comparée.	BRISAUD.
	CHANTEMESSE.
Clinique médicale	{ POTAIN.
	{ JACCOUD.
	{ HAYEM.
	{ DIEULAFOY.
	{ GRANCHER.
Maladies des enfants.	JOFFROY.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'en- céphale.	FOURNIER.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	RAYMOND.
Clinique des maladies du système nerveux.	{ DUPLAY.
Clinique chirurgicale.	{ LE DENTU.
	{ TERRIER
	{ TILLAUX.
Clinique ophtalmologique.	PANAS.
Clinique des maladies des voies urinaires	GUYON.
Clinique d'accouchements.	{ BUDIN.
	{ PINARD.

Agrégés en exercice.

MM.	DESGREZ.	LEJARS.	THIROLOIX.
ACHARD.	DUPRE.	LEPAGE.	THOINOT.
ALBARRAN.	FAURE	MARFAN.	VAQUEZ
ANDRE.	GAUCHER.	MAUCLAIRE.	VARNIER.
BONNAIRE.	GILLES DE LA	MENETRIER	WALLICH.
BROCA (AUG.)	TOURETTE.	MERY.	WALTHER.
BROCA (ANDRÉ).	HARTMANN.	ROGER.	WIDAL.
CHARRIN.	LANGLOIS.	SEBILEAU.	WURTZ.
CHASSEVANT	LAUNOIS.	TEISSIER.	
P. DELBET.	LEGUEU.	THIERY.	

Chef des Travaux anatomiques: M. RIEFFEL.

Secrétaire de la Faculté: M. Ch. PUPIN.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE VÉNÉRÉE DE MA MÈRE

A MON PÈRE

*Hommage de ma plus tendre affection
et de ma plus vive reconnaissance.*

MEIS ET AMICIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR POUCHET

Membre de l'Académie de Médecine.

Professeur de Pharmacologie et de matière médicale.

A la Faculté de médecine de Paris.

Chevalier de la Légion d'honneur.

AVANT-PROPOS

La première pensée que nous voulons exprimer au début de cette thèse, est une pensée de profonde reconnaissance pour tous nos professeurs et les praticiens éminents qui furent nos maîtres dans les hôpitaux de Paris.

Nous remercions tout d'abord particulièrement M. le professeur Pouchet du grand honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de cette thèse. Nous lui exprimons aussi toute notre gratitude, car c'est à ses avis que nous avons dû de traiter ce sujet, sujet intéressant par son côté scientifique et pratique.

Nos expériences personnelles en particulier ont été faites dans son laboratoire de la Faculté de médecine ; et il a bien voulu nous faire profiter de ses conseils éclairés. Si notre thèse peut offrir quelques points intéressants c'est à lui que nous le devons.

Nous prions MM. les docteurs Dreyfus-Brisac et Duguet à Lariboisière, Jaccoud à la Pitié, Potain à la Charité, qui furent nos maîtres en médecine, et MM. les professeurs Duplay, Panas, à l'Hôtel-Dieu, Richelot à Saint-Louis, pour la chirurgie, de vouloir bien agréer l'hommage de notre profonde reconnaissance.

Non seulement il nous a été donné de profiter de leur enseignement, mais encore de leurs conseils bienveillants et éclairés si précieux dans la vie médicale.

Nous conserverons le meilleur souvenir de l'année passée chez M. le docteur Reynier, qui nous a permis de bénéficier

des ressources de son grand service de Chirurgie de Lariboisière et nous lui exprimons tout l'attachement que nous lui avons voué en échange de l'intérêt qu'il nous a toujours témoigné.

M. le professeur agrégé Bonnaire a bien voulu nous agréer dans son service de la maternité de Lariboisière ; nous lui en savons gré et le prions d'accepter l'assurance de notre gratitude.

M. le docteur Huchard a bien voulu nous permettre de recueillir des observations dans son service de l'hôpital Necker. Nous avons pu en même temps, profiter de ses leçons cliniques et thérapeutiques si goûtées de ses élèves, et nous le prions de vouloir bien agréer toute notre reconnaissance.

Nous ne saurions également trop remercier M. le docteur Lacombe du bienveillant accueil qu'il nous a fait, en nous autorisant à prendre des observations cliniques dans son service de l'hôpital Beaujon.

Nous n'oublierons pas non plus nos maîtres intérimaires dans les hôpitaux, MM. les docteurs Rieffel, Beurnier, Demelin.

Nos amis Brissemoret et Joanin, chefs du Laboratoire de Pharmacologie, ont eu la complaisance de mettre leurs connaissances à notre disposition et nous leur adressons nos remerciements les plus sympathiques.

Que M. le docteur Lejeune, qui fut pour nous un ami autant qu'un guide affectueux, veuille bien accepter l'assurance de notre entier dévouement et de notre franche amitié.

Il restera pour nous le modèle de probité médicale, et nous le remercions des conseils paternels et expérimentés qu'il nous a toujours prodigués.

INTRODUCTION

Il est une classe de médicaments d'un emploi journalier et d'une importance capitale en thérapeutique, les *Hypnotiques*.

Chaque jour, sous ce rapport, la science s'enrichit de nouveaux produits, dont la théorie est aussi séduisante que les applications physiologiques.

Dans ces dernières années, l'un des problèmes qui ont le plus passionné les chimistes et les cliniciens, c'est l'acquisition d'un agent possédant des propriétés hypnotiques prompts et sûres, mais incapable d'autre part de provoquer des accidents du côté de la digestion, de la respiration, de la circulation et de l'activité cérébrale.

C'est ainsi qu'on a vu paraître successivement : l'Hypnone, la Paraldéhyde, l'Hypnal, la Chloralose et les Disulfones.

Les Hypnotiques de (ὕπνотικος, ὕπνωσις, j'endors) sont des substances qui ont comme caractère propre de procurer le sommeil et qui ont pour vertu principale et presque unique cette qualité somnifère. Il faut les distinguer soigneusement des anesthésiques et des analgésiques.

Tandis que les anesthésiques sont des médicaments qui abolissent la sensibilité en général, les analgésiques abolissent la sensibilité à la douleur. Bien entendu les anesthésiques sont analgésiques, mais le contraire n'est pas toujours vrai.

On emploie les hypnotiques quand le sommeil a disparu à la suite d'un état pathologique déterminé par une altéra-

tion définie, ou par un trouble fonctionnel de la cellule nerveuse.

« Le sommeil, dit Pouchet, c'est le repos exigé par le travail de la vie de relation ». Non seulement il doit servir à réparer les dépenses, mais il est indispensable au point de vue de la rénovation physiologique du tissu nerveux, à la reconstitution de l'énergie de ce tissu.

L'insomnie est donc un état pathologique et par conséquent les causes qui peuvent la produire sont très variables ; c'est en étudiant ces causes qu'on a été guidé dans l'application des moyens capables de remédier à l'absence du sommeil.

Ainsi on distingue l'*insomnie* d'origine *nerveuse* qui peut avoir sa source à l'extrémité périphérique du système nerveux ou dans les centres eux-mêmes.

L'insomnie due à la douleur, à l'excitation exagérée des sens, est d'origine périphérique.

Dans d'autres cas, la cause de l'*insomnie* est d'*origine centrale*, par exemple lorsque l'absence du sommeil est due à un surmenage cérébral créant une hyperexcitabilité particulière, tels le travail nocturne, les préoccupations, les chagrins et l'émotion. Dans cette catégorie nous rattacherons l'insomnie de la neurasthénie, de l'hystérie, de la folie, des maladies aiguës de l'encéphale telles que paralysie générale, ramollissement, tumeurs, etc.

D'autres fois les *insomnies* sont d'*origine dyscrasique* c'est-à-dire provoquées par des substances transportées au cerveau avec le sang, substances toxiques ou poison microbien. Dans ces classes, on peut faire rentrer les insomnies déterminées par l'abus du thé, du café, de l'alcool (hyperexcitabilité des cellules nerveuses sous l'influence de ces substances médicamenteuses).

Dans d'autres cas, l'insomnie reconnaît pour cause, une *origine sympathique*, réflexe, provenant d'une affection bien

déterminée telle que la dyspepsie, la dyspnée d'origine pulmonaire ou cardiaque, ou encore un éréthisme vasculaire ou nerveux.

Le traitement de l'insomnie est donc éminemment variable et subordonné comme celui de tout symptôme au traitement de sa cause.

De quelque nature que soit l'insomnie au traitement général de la cause, il faudra associer l'action médicamenteuse des hypnotiques.

Puisque les hypnotiques ont pour fonction d'amener le sommeil, le médicament hypnotique par excellence, théoriquement, serait celui qui procurerait un sommeil calme, réparateur et rapide, suivi d'un réveil complet et facile, analogue en tous points au sommeil physiologique.

Dans la réalité, aucun hypnotique ne remplit toutes ces conditions multiples.

Chacun de ces médicaments a des inconvénients qui varient de forme et d'importance et lui donnent pour ainsi dire une caractéristique. Du choix de l'hypnotique dépendra donc la qualité du sommeil.

Il n'est pas sans intérêt à ce propos de rappeler ici la théorie du sommeil étant donné que l'interprétation du sommeil physiologique doit servir à expliquer l'action des hypnotiques.

Bien des discussions ont été soulevées relativement aux diverses théories du sommeil.

C'est ainsi qu'on a invoqué l'état congestif de l'encéphale, ou bien encore, au contraire, son état anémique avec diminution de volume du cerveau, et enfin l'action des leucomaïnes agissant comme substances narcotiques.

Mais il est une théorie généralement admise aujourd'hui qui est le complément des autres et que nous exposerons, c'est la *théorie neuronique*.

Cette *théorie histologique du sommeil* qui est due à M. le Professeur Mathias Duval et qui a été développée très longuement par Ch. Pupin, est basée sur la diminution de la conductibilité dans le tissu nerveux entre les neurones sensitifs périphériques avec les neurones sensitifs centraux.

C'est donc, comme le dit Pouchet, au niveau de ces articulations neuroniques, que la contiguité devient moins intense, par suite de l'action exercée sur la cellule nerveuse par les déchets organiques normaux (sommeil naturel) ou par la substance médicamenteuse (sommeil dû aux hypnotiques). Dans ce cas, les réflexes ne sont pas abolis.

La cellule nerveuse se trouvant en présence d'un produit toxique, c'est l'action de cette substance sur le protoplasma qui va déterminer des modifications physico-chimiques lesquelles se traduiront par une rétraction des prolongements protoplasmiques du neurone sensitif central.

Par leurs mouvements, les prolongements protoplasmiques à leur tour permettent la conductibilité plus ou moins parfaite entre le neurone sensitif central et le neurone sensitif périphérique.

De sorte que les impressions extérieures n'étant plus, perçues ou l'étant difficilement par ce système nerveux central, il en résultera un repos de ce système central, et c'est cet état de repos qui constitue le sommeil.

Mais alors à quel hypnotique donnera-t-on la préférence ? A celui bien entendu, dont l'action se rapprochera le plus du sommeil physiologique.

Les causes de l'insomnie, ainsi que nous l'avons vu, étant multiples, chaque hypnotique aura donc une indication spéciale.

Une classification des hypnotiques est difficile en raison des diverses théories des phénomènes physiologiques du som-

meil. Cependant, d'après Pouchet, en première ligne nous mentionnerons les *hypnotiques directs*, c'est-à-dire ceux agissant particulièrement sur une région déterminée des centres encéphaliques.

Cette région des centres de Wernicke et de Mauthner comprend la substance grise autour du troisième ventricule, l'aqueduc de Sylvius, la partie supérieure du plancher du quatrième ventricule et la région d'origine des nerfs intéressant les mouvements de l'œil.

Le type de ces médicaments serait représenté par le *sulfonal*, ou ses congénères, c'est-à-dire le *trional*, le *tétronal*. Le second groupe comprend les *hypnotiques indirects* c'est-à-dire ceux qui permettent de supprimer la perception sensitive (type morphine). C'est dans cette classe que rentrent l'opium, le chanvre indien (hypnagogue anesthésiant) et le chloral, les alcaloïdes des solanées (hypnagogues cérébraux).

Dans une troisième catégorie sont compris les agents capables de diminuer la sensibilité de tout le système nerveux central en agissant comme *hypnotiques directs* et comme *hypnotiques indirects* et dont le type est le bromure de potassium.

Tandis que les agents du type morphine déterminent le narcotisme, état qui se distingue du sommeil en ce qu'il constitue un état pathologique, le type du premier groupe, le sulfonal ou l'un de ses dérivés, le *Trional*, provoque un sommeil qui est l'image du sommeil naturel.

La plupart des hypnotiques, morphine, chloral, bromure, etc., ont été admirablement étudiés. Des divers médicaments hypnotiques mentionnés au début nous ne retiendrons que la Paraldehyde et un produit du groupe des Disulfones, le *Trional*, qui ont fait le sujet de nos recherches expérimentales et cliniques.

Nous étudierons donc d'abord les Disulfones en général au point de vue de leurs propriétés physiques et chimiques en nous renfermant dans l'étude du Trional en particulier, de ses propriétés physico-chimiques, de son essai, de ses diverses formes médicamenteuses. Ce sera là notre premier chapitre.

Nous diviserons notre second chapitre en trois parties. Dans la première nous passerons en revue l'étude en général des sulfonalides au point de vue physiologique, clinique et thérapeutique ; dans la seconde nous étudierons particulièrement l'action pharma-codynamique du trional et ses effets cliniques. Dans la troisième partie nous exposerons la pharmacothérapie de la paralaldéhyde.

Notre troisième chapitre sera consacré à l'étude expérimentale, clinique et thérapeutique de l'association du Trional avec la Paralaldéhyde, c'est-à-dire à l'étude des propriétés pharmacologiques particulières à ce mélange.

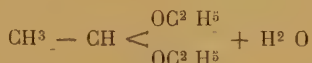
Enfin dans un quatrième et dernier chapitre nous consignerons nos expériences sur les animaux, et nos observations cliniques avec tableaux à l'appui, et nous exposerons nos conclusions.

CHAPITRE PREMIER

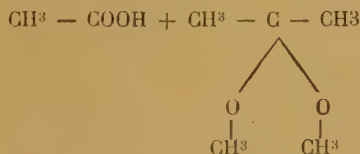
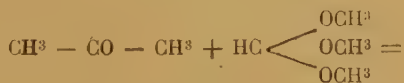
Exposé chimique

DISULFONES

Il est démontré que les aldéhydes, en présence des agents de condensation (chlorure de zinc, chlorure d'aluminium, etc.) s'unissent aux alcools pour donner des éthers particuliers nommés acétals.

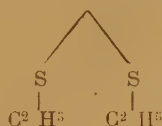
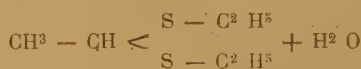


Les acétones, d'après Claïsen, en présence de l'éther orthoformique naissant, donneraient également des acétals, inconnus jusqu'aux recherches de Claïsen.

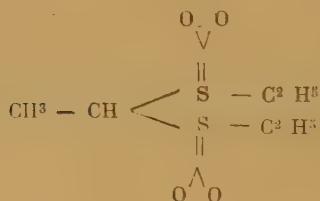
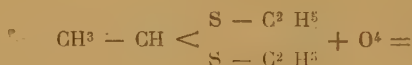


Les alcools sulfurés ou mercaptans réagissent sur les mêmes groupements aldéhydiques ou acétoniques et don-

nent des acétals sulfurés qu'on appelle mercaptals quand ils dérivent des acétones et mercaptols lorsqu'ils dérivent des aldéhydes.



Ces corps oxydés par le permanganate de potasse ou l'acide azotique se transforment en disulfones, le soufre devenant sexavalent dans ses combinaisons.



En réalité ces disulfones peuvent être considérées comme des dérivés sulfoconjugués dans lesquels les deux oxhydriles acides de l'acide sulfurique ont disparu et sont remplacés par un reste de carbure.

Ces sont des corps solides, en général solubles dans l'eau mais plus solubles dans l'alcool, dans la paraldehyde, l'éther et les acides. On peut les diviser en deux grandes classes.

Disulfones à fonction simple

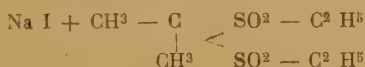
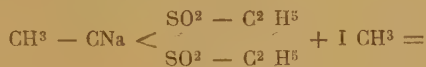
A. Série acyclique.

1. DÉRIVÉS ALDÉHYDIQUES.

Préparation. — On les obtient par le procédé indiqué plus haut.

Propriétés. — L'atome d'hydrogène fixé sur l'atome de carbone disulfoné jouit de propriétés acides grâce au voisinage des deux groupements SO^2 .

Cette disulfone peut donner un dérivé sodé qui réagit ultérieurement sur l'iodure de méthyle pour fournir alors une disulfone dérivée d'une acétone.



Cette réaction établit le passage entre les disulfones dérivées des aldéhydes et les disulfones dérivées des acétones.

2. DÉRIVÉS CÉTONIQUES.

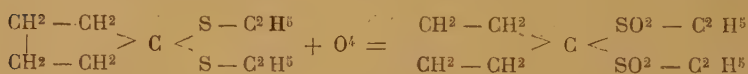
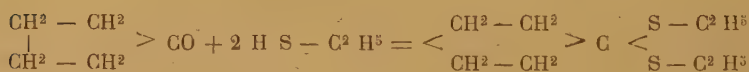
Préparation. — Par le procédé ordinaire.

Propriétés. — Corps neutres, beaucoup moins solubles dans l'eau que les disulfones dérivées des aldéhydes.

B. Série cyclique.

O. Walach et W. Borch, mettant à profit les tendances qu'ont les cétones cycliques à fournir des produits de condensation de même que l'acétone ordinaire, ont préparé les sulfonals de quelques cétones cycliques (pentanones, hexanones, heptanones, etc.).

Préparation. — Par le procédé ordinaire, en ayant soin de refroidir énergiquement le vase dans lequel se fait la réaction.



Propriétés. — Corps cristallisés complètement insolubles dans l'eau.

Disulfones à fonctions complexes

Théodore Posner a préparé par le procédé ordinaires des sulfonals dérivés des acides β cétoniques, γ cétoniques, des acides cetones dicarboniques.

Nous résumons dans un tableau les principales sulfones que Baumann et Kast ont préparées et étudiées, tant au point de vue de leurs propriétés physiques et chimiques qu'au point de vue de leur action physiologique.

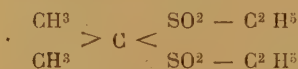
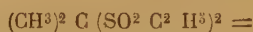
Tableaux des principales Disulfones.

SULFONES	ÉTAT	FORMULES	ACTION PHYSIOLOGIQUE	SOLUBILITÉ					ÉLIMINATION par LES URINES
				Eau	Éther	Alcool	(chloroforme)	Glycérine	Divers
Diéthylsulfone.....	Cristallisée.	$C^2 H^{5,2} SO^2$	Inactif sur l'organisme.						Passé inaltéré
Ethylène-diéthylsulfone.....	Id.	$C^2 H^4 (SO^2 C^2 H^5)^2$	Id.						Id.
Méthylène-diéthylsulfone.....	Id.	$CH^2 (SO^2 CH^3)^2$	Id.						Id.
Méthylène-diéthylsulfone.....	Id.	$CH^2 (SO^2 C^2 H^5)^2$	Id.						Id.
Ethylidène-diméthylsulfone.....	Id.	$CH^{1,2} - CH (SO^2 CH^3)^2$	Nullc						Id.
Ethylidène-diéthylsulfone.....	Id.	$CH^3 - CH (SO^2 C^2 H^5)^2$	Somee à la dose de 4 à 5 gr.						Id.
Propylène-diméthylsulfone.....	Id.	$C^3 H^3 - CH (SO^2 CH^3)^2$	Id. puis sommeil.						15 inaltéré.
Propylène-diéthylsulfone.....	Id.	$C^3 H^6 - CH (SO^2 C^2 H^5)^2$	Sympt. d'intoxication 6 gr.						Des traces.
Diméthylsulfone-diméthylméthane..	Id.	$(CH^3)^2 C (SO^2 CH^3)^2$	Id.	1 p. 140					Pas de traces.
Diméthylsulfone - éthyl - méthylméthane.....	Id.	$(C^2 H^5) CH^3 C (SO^2 CH^3)^2$	Incertitude dans les mouv ¹⁵						?
Diméthylsulfone-diéthylméthane....	Id.	$(C^2 H^5)^2 C (SO^2 CH^3)^2$	Hypnot. à la dose 4 à 5 gr.						Traces.
Diéthylsulfone - diméthylméthane (Sulfonal).....	Id.	$(CH^3)^2 C (SO^2 C^2 H^5)^2$	Id.	F 500 c 16	133	65	Très	Insoluble.	Na Cl peptone
Diéthylsulfone - méthyl - éthylméthane (Trional).....	Id.	$(CH^3)(C^2 H^5) C (SO^2 C^2 H^5)^2$	Id.	F 300 c Très	12	14	1	Id.	Soluble dans les acides
Diéthylsulfone-diéthylméthane (Té- trional).....	Id.	$(C^2 H^5)^2 C (SO^2 C^2 H^5)^2$	Id.	F 300 c Très	12	14	1	Id.	Pas de traces.

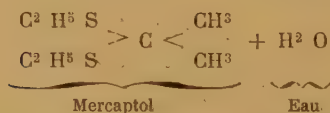
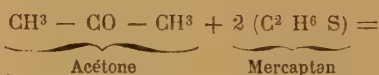
Nous nous entretiendrons seulement de ceux que l'on emploie en thérapeutique, les sulfonals éthyliques, c'est-à-dire ceux dans lesquels un des restes de carbure lié au radical acide, est un radical éthyl.

L'expérience a démontré que seuls, les sulfonals éthyliques jouissent des propriétés hypnotiques. Ils sont au nombre de trois, le *sulfonal*, le *trional* et le *tétronal*.

I. Sulfonal. — La diéthyl sulfone-diméthyl méthane ou *sulfonal*.



Préparation. — On le prépare en combinant d'abord l'acétone avec le mercaptan.



On oxyde ensuite par le permanganate de potasse le mercaptol ainsi obtenu.

On pourrait encore partir du diéthylsulfone-méthane ou du diéthylsulfone-éthane dont on méthyle ensuite les dérivés iodés au moyen de l'iodure de méthyle pour arriver au sulfonal.

Propriétés. — Le sulfonal se présente sous forme de cristaux prismatiques incolores, inodores, insipides, croquant sous la dent, et entrant en fusion à 128°. Il est soluble dans

500 parties d'eau à 15°, et 15 parties d'eau bouillante. Peu soluble dans l'acool (65 parties) encore moins dans l'éther (133 parties), très soluble dans le chloroforme et l'acide sulfurique, peu soluble dans la paraldehyde 25 pour 1000, soluble dans les huiles grasses d'origine végétale et le beurre de cacao (1 à 3 p. 100). Insoluble dans la glycérine.

L'eau tenant en dissolution du chlorure de sodium, des peptones ou un acide organique le dissout plus facilement.

Cette propriété peut être utilisée pour son administration.

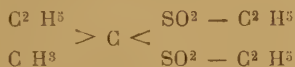
Le sulfonal est employé à la dose de 30 centig. à 3 gr. en cachets comme hypnotique.

Il est en partie détruit par l'organisme, en partie éliminé par le rein, quelquefois à l'état d'acide éthyl sulfonique. Il communique alors à l'urine la propriété de réduire la liqueur de Fehling comme la glucose.

II. Trional. — La diéthylsulfone-méthyl-éthyl-méthane ou *Trional*,



diffère du sulfonal en ce que le groupe méthyle CH^3 y est remplacé par le groupe éthyle C^2H^5 .



Préparation. — On remplace l'acétone (propanone) par l'acétone butylique (butanone) dans la préparation du sulfonal ordinaire.

Propriétés. — Ce corps se présente sous la forme de petites lamelles minces et brillantes, se réduisant facilement en poudre sous les doigts. Il fond à 76°. Il est soluble dans 320 parties d'eau froide, facilement soluble dans l'alcool

(14 parties), l'éther (12 parties), la benzine, le chloroforme (1 partie) la paraldéhyde pure (4 parties 1/2) les huiles et corps gras d'origine végétale, beurre de cacao (5 à 10 0/0).

Sa solubilité augmente dans l'eau chaude, le lait chaud. Il est inodore. La solution dans l'eau chaude, le lait, le vin, de même que l'émulsion gommeuse ont une saveur légèrement amère.

Jusqu'à ce jour, les thérapeutes n'avaient d'autres moyens d'administrer le trional qu'en poudre, sous forme de cachets.

De cette façon l'action est lente à se produire en raison du peu de solubilité de ce médicament et elle ne peut être exactement prévue, la dissolution s'effectuant irrégulièrement et lentement dans le tube digestif. C'est pour cela qu'on recommande aux malades d'absorber en même temps, un verre de tisane chaude ou du lait chaud, pour hâter la dissolution et l'absorption de ce médicament, ou encore des boissons acides ou chargées de chlorures alcalins, à l'exemple du suc gastrique au moment de la digestion. En raison de cette difficulté nous avons cherché un mode d'administration donnant plus de garantie que cette méthode.

Tout récemment nous avons mis en évidence la solubilité du trional dans les huiles, ce qui nous a permis de prescrire le trional sous de nouvelles formes médicamenteuses, faciles à ingérer et contenant sous un petit volume, et en dissolution la dose médicamenteuse moyenne de trional.

Rappelons, à ce propos, quelques propriétés du Trional qui nous ont permis d'établir ces formules (1) :

Solubilité du trional dans les corps gras d'origine végétale. — Il nous a paru intéressant de rechercher le degré

(1) ROPITEAU. A propos du trional; propriétés, mode d'essai. *Bulletin des Sciences pharmacol.* 1900, II, 73-76, Paris.

de solubilité du trional dans les divers corps gras d'origine végétale (huiles et beurre de Cacao), le plus généralement employés en pharmacie, afin de mettre à profit ces propriétés pour établir des formules capables d'être exécutées dans la pratique.

En opérant à la température de 15 degrés au-dessus de 0 et en se servant du mortier nous avons obtenu les résultats suivants :

Huile d'amandes douces pure.....	2.15	p. 100
— d'amandes douces ordinaire (Noyaux)...	2.60	—
— d'œillette.....	3.12	—
— d'olives <i>pure vierge</i>	3.245	—

Ces solutions sont limpides à la température de 15 degrés, mais si on les abandonne à une température inférieure, à 12 degrés par exemple, elles ne tardent pas à laisser déposer des cristaux de trional.

Le pouvoir dissolvant de ces huiles varie donc avec la température ; toutefois, on peut, en employant un artifice, arriver à augmenter sensiblement leur pouvoir dissolvant.

C'est ainsi qu'en les chauffant au bain-marie, entre 60 et 75 degrés, on arrive à tenir en dissolution, à des températures inférieures à 40 degrés, les proportions correspondantes suivantes de trional :

P. 100.	Température.			
	15 degrés.	20 degrés.	30 degrés.	38 degrés.
Huile d'amandes douces ordinaire.:	4	5.30	6	6.50
— — — pure... ..	4.75	6.80	7.50	8.50
— — olives vierge.....	5	6.50	7	8

Mais c'est le *beurre de Cacao* qui permet de dissoudre

les plus fortes proportions de trional. Par le même procédé nous avons eu comme résultats :

P. 100.	Température.			
	15 degrés.	20 degrés.	30 degrés.	38 degrés
Beurre de Cacao.....	5	6.50	8.40	10

Le *beurre de Cacao* entrant en fusion à 30 degrés, il en résulte que tout le trional qui se dissout entre 30 et 38 degrés restera en suspension dans le beurre de Cacao solidifié.

Nous avons tenu à mettre en évidence la solubilité du trional dans ces divers corps gras à la température de 38 degrés, parce que le trional pouvant être administré par la voie rectale, soit en lavement, soit en suppositoire, on sera toujours certain de maintenir le médicament en dissolution puisque la température rectale est sensiblement égale à 38 degrés.

Dans toutes ces opérations nous avons opéré par simple mélange, dans un flacon à large ouverture maintenu au bain-marie, et en agitant de temps en temps.

Nous avons remarqué, en outre, qu'il était impossible d'atteindre ces limites de solubilité aux températures indiquées, sans passer par une température plus élevée. Ainsi par exemple, après avoir chauffé l'huile d'olives pure à 30 degrés, on ne peut arriver à dissoudre qu'à peine 6 p. 100 de trional, au lieu de 7 p. 100, dose que nous avons indiqué plus haut, quand on porte l'huile à 75°

D'autre part, ainsi que l'a fait remarquer très judicieusement M. le professeur Pouchet, si on tient compte que l'action d'un médicament ingéré en dissolution, est plus intense par suite de son absorption plus rapide par les muqueuses, il sera préférable d'administrer le trional à

l'état dissous. On pourra alors avoir recours aux formules suivantes :

Potion émulsive :

Solution huileuse de trional à 5 p. 100...	60 gr.
Mucilage de Carragaen à 5 p. 100.....	70 —
Glycérine.....	15 —
Eau de laurier-cerise.....	10 —

Faire une émulsion par simple mélange en agitant vivement la bouteille.

Chaque *cuillerée à soupe* renferme trente centigrammes de trional et un gramme d'eau de laurier-cerise, dont l'action antispasmodique et sédative s'ajoute aux propriétés hypnotiques du trional.

Cette préparation offre l'avantage de pouvoir se préparer rapidement, dans l'officine, à la température ordinaire, sans le concours du mortier. De plus, elle offre une composition constante, au point de vue de sa stabilité et de sa conservation, et possède en outre une saveur très agréable.

Lavement.

Solution huileuse de trional à 8 p. 100.	40 à 15 gr.
Jaune d'œuf.....	n° 1
Lait, un verre ordinaire, soit.....	125 gr.
(pour un adulte).	

Pour émulsionner l'huile, dans le cas où elle doit servir à préparer un lavement, il ne faut employer ni la gomme ni d'autres mucilages, en raison de la difficulté d'absorption par la muqueuse intestinale. Les substances grasses émulsives d'origine animales sont au contraire facilement absorbées.

On pourrait encore, chez un enfant surtout, donner en

lavement la solution huileuse de trional, tout simplement.

Suppositoires.

Trional.....	40 centigr.
Beurre de cacao.....	4 gr.

f. s. a. un suppositoire (pour adulte).

Trional.....	5 centigr.
Beurre de cacao.....	2 gr.

f. s. a. un suppositoire (pour enfant).

On peut aussi administrer le trional par la voie stomacale, sous forme de capsules gélatineuses qui contiendraient chacune :

Trional.....	25 milligr.
Huile d'olives pure	50 centigr.

Solubilité du trional dans la paraldéhyde.— Le trional est soluble dans la paraldéhyde à raison de 1 pour 3 à la température de 30 degrés (Pouchet).

De même que pour les huiles, la solubilité varie avec la température ; mais comme en pratique, on opère généralement à la température de 15 degrés, nous avons déterminé la solubilité du trional à cette température, et nous avons trouvé que pour dissoudre 1 gramme de trional pur il fallait 4 gr. 25 de paraldéhyde pure, cristallisée à 0 degrés, c'est-à-dire que la solubilité du trional dans la paraldéhyde est de 23,50 p. 100 à la température de 15 degrés.

Dans les mêmes conditions, le sulfonal l'est beaucoup moins : il se dissout dans 40 fois son poids de paraldéhyde, autrement dit à raison de 2,50 p. 100.

Par conséquent, un trional qui contiendra du sulfonal n'aura plus le même coefficient de solubilité que le trional pur.

Nous avons pensé qu'on pouvait utiliser ces propriétés pour déterminer un procédé en vue de l'essai du trional.

Nous avons cherché quelle était la limite de solubilité d'un mélange de sulfonal et de trional. D'après les expériences faites à 15 degrés avec des mélanges contenant 1, 2, 3,.... 10 p. 100 de sulfonal et de trional, nous sommes arrivés à déceler la présence de 3,50 p. 100 de sulfonal ajouté à du trional.

Si le mélange contient plus de 3 p. 100 de sulfonal, sa solution dans 4.25 fois son poids de paraldéhyde n'est plus limpide.

Essai du trional. — On pèse exactement 1 gramme du trional à essayer, après l'avoir trituré dans un mortier ; on l'introduit dans un flacon fermé à l'émeri et on y ajoute 4 gr. 25 de paraldéhyde pure cristallisée à 0. On agite le mélange en maintenant la température à 15 degrés, tout en prenant la précaution de ne pas élever la température au contact de la main ; au bout de deux à trois minutes on doit obtenir une solution limpide si le trional est pur, ou contient moins de 3 p. 100 de sulfonal.

S'il est additionné de 3,50 p. 100 de sulfonal, la solution devient louche.

A 4 p. 100, elle devient opaline.

A 5 p. 100, elle est trouble.

A partir de 6 p. 100, les cristaux de sulfonal restent en suspension, puis se déposent.

Si l'on augmente la température, le sulfonal se dissout mais se précipite ensuite à 15 degrés.

Pour obtenir des solutions claires avec un trional impur, il faut employer :

Pour 1 gramme du produit.

grammes

4.371 de paralaldéhyde s'il contient 3 p. 100 de sulfonal.

5.728 — — 4 — —

6.085 — — 5 — —

6.442 — — 6 — —

6.750 — — 7 — —

7.110 — — 8 — —

7.467 — — 9 — —

7.825 — — 10 — —

Remarques. — Dans l'essai du trional, il faut opérer vite afin d'éviter l'évaporation du dissolvant, et on doit s'abstenir de chauffer, parce qu'alors la solubilité augmente.

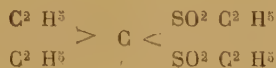
Lorsqu'on fait dissoudre du trional dans la paralaldéhyde, la température s'élève de + 15 à + 20 degrés environ. Si l'on chauffe à 40 ou 50 degrés, on peut dissoudre un excès de trional ; mais alors le trional ne se précipite plus à 15 degrés, par suite sans doute de la formation de produits secondaires que nous n'avons pas encore recherchés.

Il était intéressant d'instituer un procédé qui permit de reconnaître la pureté du trional, autant à cause de ses propriétés hypnotiques supérieures à celles du sulfonal, que pour sa substitution en matière commerciale, étant donné que le prix du trional est souvent six à huit fois plus élevé que celui du sulfonal.

III. Tétronal. — La diéthylsulfone-diéthyl-méthane.



Préparation. — On l'obtient en remplaçant dans la préparation du sulfonal l'acétone ordinaire par le diéthylacétone. Il en diffère en ce que le groupe méthyle CH^3 y est remplacé par le groupe éthyle C^2H^5 .



Propriétés. — Ni odeur ni saveur. Peu soluble dans l'eau froide (3 à 600 parties), plus soluble dans l'eau chaude.

La solubilité dans l'alcool, l'éther, le chloroforme est sensiblement la même que celle du trional. Soluble à froid dans l'acide sulfurique, la paraldéhyde.

Son activité paraît supérieure à celle du trional, ou du sulfonal, on en retrouve à peine des traces dans l'urine.

En solution, l'effet hypnotique est plus prononcé, mais plus passager.

Nous venons de démontrer que le trional était soluble dans la paraldéhyde, et quel bénéfice on pouvait en tirer dans la pratique pour reconnaître la falsification du trional par le sulfonal, substance moins active et moins chère.

Cette solubilité nous a conduit à rechercher l'action pharmacodynamique produite par l'association de ces deux substances.

Mais avant d'exposer nos résultats, nous passerons en revue l'action physiologique, 1° des disulfones en nous étendant sur le trional en particulier, 2° de la paraldéhyde.

CHAPITRE II

Pharmacodynamie

A. ETUDE PHYSIOLOGIQUE DES SULFONALIDES EN GÉNÉRAL

C'est en 1888 que Kast, le premier, a attiré l'attention sur la propriété de ces corps, les disulfones, dont il reconnut l'action hypnotique.

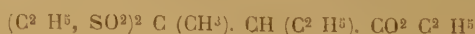
En comparant les résultats obtenus au point de vue physiologique, et la composition de ces diverses sulfones (voir le tableau, chapitre précédent), on remarque que parmi les disulfones qui sont détruites ou transformées dans l'organisme, les seules actives sont celles qui renferment des groupements éthyliques. Telles furent les conclusions de Kast et Baumann qui, en 1890, confirmèrent ces faits et purent formuler cette loi : « La puissance d'action hypnotique des disulfones décomposables au sein de l'organisme, est proportionnelle au nombre des groupes *éthyle* contenus dans la molécule ».

Enfin les groupes $\text{SO}^2 \text{C}^2 \text{H}^5$ paraissent donner à la molécule la même activité physiologique que le groupe $\text{C}^2 \text{H}^5$ lui-même.

On doit observer en outre, que, pour que ces disulfones soient physiologiquement actives, il faut que leur destruction par l'organisme ne soit pas par trop rapide : c'est ainsi que la *diéthylsulfone acétylacétate d'éthyle*



et la diéthylsulfone-éthyl-acétylacétate d'éthyle



qui se décomposent comme on sait, avec la plus grande facilité sous l'action des alcalis, à la température ordinaire, en perdant un groupe $\text{SO}^2 \text{C}^2 \text{H}^5$, sont absolument dépourvus de toute action physiologique.

Plus tard, Knoblauch étudie cliniquement et expérimentalement le sulfonal, et confirme les idées émises par Kast relativement à ce produit au point de vue de sa valeur hypnotique.

En 1894, Vanderlinden et de Buch, de Gand, étudient d'une façon très complète le mode d'action et la toxicité du trional et du tétronal.

Sulfonal. — D'après Kast les symptômes qui se produisent généralement chez les animaux après l'administration du sulfonal sont : d'abord des troubles moteurs ataxiques; ensuite de la somnolence et enfin du sommeil. Une dose de 1 à 2 gr. chez l'homme sain ne détermine souvent qu'un peu de fatigue. Mais prise un peu avant l'heure du repos cette dose provoque un sommeil profond et prolongé, de cette façon le sulfonal constitue un hypnotique agréable et d'un effet certain.

Les doses même fortes n'ont pas d'influence ni sur le cœur, ni sur le système vasculaire, mais elles possèdent une action sur le sang. De sorte que, d'après les symptômes observés on est porté à croire que la partie atteinte est surtout la substance grise cérébrale. Le même auteur prétend que l'action prolongée que l'on obtient avec le sulfonal tient à son peu de solubilité et à sa stabilité chimique.

Kramer a recherché l'action du sulfonal sur les sucs digestifs et démontré son inocuité absolue sur ces sécrétions.

Le sulfonal n'exerce aucune influence sur la destruction des substances azotées, ainsi que Smith l'a constaté chez un chien qui avait été soumis à une dose quotidienne de 2 gr.

pendant 8 jours, sans pour cela qu'il y ait augmentation sensible dans l'excrétion de l'urée; d'accord avec Neisser il prétend que, même à petites doses, une partie du sulfonal reparaît dans les urines.

Selon Hahn, l'élimination des chlorures est augmentée, d'après Gordon, les phosphates diminuent. La diurèse n'est pas augmentée.

Hénoque a démontré que le sulfonal n'est pas un poison du sang comme l'acide cyanhydrique et l'oxyde de carbone. Dans les empoisonnements par ce médicament, le sang, même celui des veines, a une coloration rutilante.

Au spectroscope on y constate de l'oxyhémoglobine mais pas d'hémoglobine réduite. On peut admettre avec cet auteur que les échanges organiques ne s'effectuant plus, les tissus n'enlèvent plus l'oxygène à l'oxyhémoglobine. Le sulfonal agirait, d'après Dittrich, comme poison du sang en produisant de la méthémoglobine. Des recherches plus récentes ont montré qu'il se formait de l'hématoporphyrine.

L'usage prolongé produit, d'après Salkowski, l'*hématoporphyrinurie*; Schultze, Goldmann, partagent cette opinion.

L'apparition de l'hématoporphyrine est toujours un symptôme grave. Elle se révèle par une odeur empyreumatique de l'urine semblable à celle de l'acétone, et par sa coloration rougeâtre. A l'examen spectroscopique la solution acide donne 2 raies, l'une dans le jaune, l'autre dans le vert clair et à la limite du vert et du bleu. Lorsqu'on traite l'urine par l'acétate de plomb basique on voit le précipité fixer la matière colorante. Quoiqu'il en soit, l'hématoporphyrinurie peut être considérée comme preuve de la destruction ou tout au moins de l'altération des hématies.

Mais c'est surtout à la suite des empoisonnements que l'hématoporphyrinurie fait son apparition. L'émoglobine se transforme en hématoporphyrine par un mécanisme encore

inconnu, peut être sous l'influence de l'acide sulfo-éthyl-lique naissant. Ce qui donne du poids à cette hypothèse, c'est que l'hématine, par hydratation, en présence de certains acides, comme l'acide sulfurique, l'acide bromhydrique, donne cette même hématoporphyrine, isomère de la biliburine.

Trional. — Chez les animaux à sang chaud comme à sang froid ces substances, selon Horvak déterminent d'abord des phénomènes d'excitation caractérisée par l'exagération des réflexes auxquels font suite des phénomènes paralytiques. Les réflexes alors diminuent, les animaux ont une démarche titubante et ne parviennent bientôt plus à changer de position. Plus tard on observe de la diminution des contractions musculaires, de la paralysie musculaire et en dernier lieu de la paralysie cardiaque.

Dans les empoisonnements chroniques ces corps paraissent posséder une action cumulative.

L'assertion de Kast, d'après laquelle la puissance des disulfones est proportionnelle au nombre des radicaux éthyliques n'est pas confirmée par les expériences de Horvak.

Les vaisseaux sanguins chez le lapin se contractent légèrement. Appliqués localement sur le mésentère ou la langue de la grenouille, les disulfones ne produisent pas de contraction vasculaire.

Lors de l'empoisonnement, les contractions cardiaques sont d'abord accélérées, puis ralenties — Cette action est indépendante du nerf vague et de l'appareil inhibitoire du cœur. La pression sanguine et la fréquence respiratoire sont abaissées par les doses toxiques. La température s'abaisse considérablement malgré la présence de contractions toniques et cloniques. Chez l'homme le trional et le tétronal sont hypnotiques à la dose de 0,7 à 1 gr. Le tétronal est plus actif que le trional.

Aux doses indiquées il n'y a pas à craindre d'effet nuisible sur le cœur.

C. Raimondi et A. Mariottini prétendent que l'action des disulfones se fait sentir d'une manière plus énergique chez le chien que chez le lapin. Et chez ces derniers le tétronal agit 3 fois plus vite que le sulfonal et 1 fois 1/2 plus vite que le trional.

La dose hypnotique est chez le lapin de 0,02 à 0,05 cg. par kilogr. d'animal: la dose mortelle du trional 0,70 cg. à 1 gr. et du tétronal de 0 gr. 50 à 0 gr. 60.

En résumé d'après Vanderlinden et de Buch le mode d'action, le début, et la succession des symptômes déterminés par les disulfones en question sont analogues et même identiques. D'après ces auteurs qui ont expérimenté en ingérant ces substances par la voie stomacale, sous forme pilulaire, les premiers effets qui se produisent, 2 heures après environ, avec une dose de 0,75 centigr. à 1 gr., consistent en troubles de la motilité du train postérieur. Il s'y développe une incoordination des mouvements, une véritable ataxie : puis les mêmes phénomènes envahissent les membres antérieurs.

C'est ce qui fait que l'animal se tient difficilement en équilibre et qu'il tombe souvent. La démarche est chancelante, incertaine comme dans la deuxième phase de l'ivresse. Puis si l'on continue les mêmes doses l'animal se paralyse entièrement. Il tombe pour ne pas se relever et demeure dans cet état de torpeur et d'engourdissement qui rappelle vaguement le sommeil.

En même temps que ces phénomènes on constate des contractions musculaires, d'abord fibrillaires et isolées, qui augmentent rapidement et envahissent des groupes entiers de muscles et y déterminent des spasmes cloniques ou toniques.

De plus ces contractions convulsives qui se produisent au début sous l'influence des moindres excitations, d'un attouchement, d'un bruit dans le voisinage, deviennent bientôt spontanées. Elles se manifestent même, soit provoquées, soit spontanées pendant la période d'affaissement.

Ces deux grands ordres de phénomènes, troubles dépressifs et troubles moteurs, présentent chez les diverses espèces animales une relation inverse d'intensité. La période d'affaissement est plus évidente chez le chien que chez le lapin et les mouvements convulsifs sont plus accentués chez le cobaye que chez le chien. C'est en raison de cette modalité d'action spéciale chez le lapin, que s'explique pourquoi à un certain degré d'empoisonnement on observe non pas du sommeil véritable mais un engourdissement plus ou moins profond.

Pendant cette dépression apparente, qui pourrait faire croire à du sommeil, on voit se manifester des phénomènes d'hyperexcitabilité motrice ; c'est ce qui a permis aux auteurs d'affirmer que chez le *lapin* le sulfonal ne produit pas un sommeil comparable au sommeil physiologique.

À des doses plus élevées les mêmes phénomènes morbides se manifestent mais avec un degré plus accentué ; si les symptômes toxiques augmentent l'animal tombe dans le coma et alors la sensibilité qui était conservée s'émousse, la respiration devient lente, irrégulière et saccadée, la température s'abaisse et peut tomber au-dessous de 25°. Puis le cœur faiblit, les contractions sont plus rares et plus faibles et l'animal succombe par arrêt respiratoire.

Toxicité des disulfones. — Les doses thérapeutiques, d'après les résultats cliniques ne déterminent pas de phénomènes d'intoxication et on peut dire que leur emploi est en général sans danger. Cependant on a pu observer des accidents, à la suite de fortes doses souvent répétées.

D'après Raimondi le trional serait plus toxique que le sulfonal dans la proportion de 1/2 à un. A côté de l'intoxication aiguë il existe une intoxication chronique pouvant être favorisée par un certain nombre de facteurs tels que : longue durée du traitement sans interruption, constipation favorisant l'accumulation, sexe (le sexe féminin semblant plus sensible à l'action de l'hypnotique) enfin dose exagérée. — Les symptômes que l'on observe sont : une constipation opiniâtre, de l'oligurie, de l'anorexie, des troubles nerveux et enfin de l'hématoporphyrinurie que l'on reconnaîtra aux caractères que nous avons déjà signalés à propos du sulfonal.

La toxicité de ces divers produits est variable selon les espèces animales. Les expériences de Vanderlinden et de Buch ont prouvé que 1 gr. de sulfonal administré en 24 heures est toxique pour 134 gr. de lapin.

La même dose de trional administré dans le même temps détermine la mort de 233 gr.

Le tétronal est toxique pour 408 gr. Pour les cobayes, l'action toxique est même plus grande comme l'indique le tableau suivant.

	Toxicité.	Temps.	Lapins.	Cobayes.
Sulfonal.....	1 gr.	24 h.	134 gr.	120 gr.
Trional.....	1 gr.	24 h.	233 gr.	850 gr.
Tétronal.....	1 gr.	24 h.	408 gr.	1089 gr.

Tandis que dans l'urine du cobaye intoxiqué par le sulfonal on retrouve des granulations protoplasmiques et grasses, on n'en observe pas la présence dans les intoxications par le trional et le tétronal, par suite probablement, de la rapidité de la mort.

A l'autopsie, macroscopiquement on constate, comme

phénomène constant, de la congestion pulmonaire, de la coloration du tissu hépatique et des marbrures violettes à la surface du rein.

Mode d'action des disulfones. — Il appartient à Vanderlinden et de Buck d'avoir mis en lumière la genèse de l'action physiologique des trois disulfones en question. Les auteurs l'ont étudié d'une façon très méthodique et très complète au point de vue des

échanges organiques,
du sang,
de la morphologie des tissus.

Ils ont formulé les conclusions suivantes :

Au point de vue des *échanges organiques*, l'administration des doses modérées et bien supportées n'altère pas sensiblement l'état des échanges organiques. La diurèse est augmentée. Ces médicaments possèdent donc des propriétés diurétiques bien marquées. C'est du reste la cause de la diminution de poids qu'éprouvent les animaux en expérience, ainsi que de l'excrétion de l'urée et des chlorures aux dépens des tissus de l'organisme.

Quant aux phosphates, la production est variable et cette diurèse plaide en faveur de la bonne élimination des disulfones ou de leurs produits de décomposition. Un autre facteur que la diurèse susceptible de faire varier les modifications dans les échanges, c'est l'inatition, que celle-ci soit provoquée ou consécutive à une inappétence due aux phénomènes d'intoxication.

En ce qui concerne l'action de ces disulfones *sur le sang*, ces mêmes auteurs ont démontré que pour des doses identiques les influences étaient à très peu près, de même nature et de même intensité.

Ces phénomènes se traduisent par une action lymphagogue, qui a pour conséquence une modification au nombre

relatif des globules rouges et la production de l'hypoleucocytose suivie d'hyperleucocytose.

Cette action lymphagogue permettrait d'expliquer les symptômes expérimentaux et cliniques produits par les disulfones et qui se manifestent :

- 1° Par l'action diurétique (expérimentale et clinique) ;
- 2° L'action anti diaphorétique (clinique) ;
- 3° La production possible de l'hématoporphyrinurie (clinique).

4° Les phénomènes d'excitation motrice (expérimentaux, rarement cliniques).

5° L'influence indirecte sur les échanges organiques (expérimentale).

Heidenham explique l'action diurétique par les propriétés communes à tous les lymphagogues cristalloïdes (urée, sucres, etc.).

L'action antidiaphorétique trouve son explication dans l'action dessicante que ces produits exercent sur les tissus, étant donné que les glandes sudoripares prennent le liquide qu'elles sécrètent, dans la lymphe ambiante.

Martin, Bœttrich et Schmidt admettent au contraire, pour expliquer l'action antisudorifique des disulfones une influence spéciale sur les centres de la moelle producteurs de la sueur.

En ce qui regarde la production de l'hématoporphyrinurie Dithrich en a fait un poison du sang par suite de la formation de méthémoglobine.

Vanderlinden et de Buch pensent que la production de l'hématoporphyrinurie est due non pas à une action toxique directe sur l'hémoglobine mais à une dissolution particulière des globules rouges, et consécutivement à une transformation de l'hémoglobine en hématoporphyrine sous l'action des produits de décomposition des disulfones.

Garrot rapporte plusieurs cas, 5 sur 10 observations, où il l'aurait observée à la suite d'un usage prolongé de sulfonal. Mais cette altération urinaire peut se montrer également dans certaines maladies infectieuses et hépatiques et même à l'état normal. Copeman l'a signalée dans une toxémie due à une constipation opiacée chez des nerveuses.

E. Schultz l'a observé 1 fois avec le trional.

Vanderlinden et de Buch concluent que par l'usage prolongé des disulfones, ces produits s'éliminent lentement et s'accumulent dans l'organisme pour provoquer une dilution du sérum sanguin qui met le globule dans des conditions favorables pour céder son hémoglobine.

Les phénomènes d'excitation réflexe et motrice (convulsions, tremor, ataxie) seraient dûs d'après Hirschmann à l'action qu'exercent les sels sur les centres ou terminaisons nerveuses en leur soustrayant l'eau de la même façon que la production de la lymphe et de la diurèse.

La relation inverse qui existe entre la toxicité d'une part, la diurèse, l'élimination de l'urée et des sels, d'autre part, suffisent pour expliquer l'influence indirecte des disulfones sur les échanges organiques.

Quant à l'abaissement de la température, il s'explique par l'hydrémie, la diminution de l'alcalescence du sang et par suite la diminution des combustions organiques.

Les troubles de la respiration trouvent leur explication dans la production des acides, la neutralisation de l'alcali, la diminution de l'élimination de CO_2 , trois facteurs agissant sur les centres nerveux.

L'action du groupe éthylsulfonique sur les centres respiratoires ne paraît pas devoir être mis en cause.

Enfin l'action hypnotique serait due aux propriétés acidifiantes, lymphagogues, partiellement oxydables, qui augmen-

tent CO_2 et diminuent l' O_2 , et agissent absolument comme les substances ponogènes (phosphates, urée, créutinine, acidelactique) qui se forment dans l'économie, pour amener le sommeil normal ainsi que l'admet Kast.

D'après les connaissances que l'on possède aujourd'hui sur la théorie histologique du sommeil, cette action hypnotique semble être démontrée étant donné que la théorie des leucomaînes vient compléter la théorie neuronique.

Au point de vue des altérations morphologiques déterminées par des doses toxiques de ces disulfones dans les principaux organes, elles sont relativement minimales.

B. — ÉTUDES EXPÉRIMENTALES DE L'ACTION PHYSIOLOGIQUE DU TRIONAL PAR LES INJECTIONS HUILEUSES INTRA-PÉRITONÉALES.

La solubilité du trional dans les huiles nous a permis de faire des expériences en injectant la substance médicamenteuse sous forme d'injection intra-péritonéale, contrairement à la méthode employée jusqu'à ce jour, et qui consistait à administrer le médicament par la voie stomacale, (en pilules ou en émulsion). A cet effet nous avons employé une solution huileuse de trional renfermant 0 gr. 10 de trional pour 2 cent. cub. d'huile d'amandes douces.

De cette façon, nous avons observé, en agissant comparativement, que les phénomènes pharmacodynamiques se produisaient bien plus rapidement, avec des manifestations beaucoup plus intenses. Nous avons pu constater, en opérant avec des doses non toxiques, (0 gr. 02 - 0 gr. 10 par cobaye) que les symptômes propres aux disulfones se manifestent, ainsi que nous l'avons déjà exposé, par des troubles de la motilité, puis de l'incoordination des mouvements et de l'ataxie, une démarche difficile, titubante qui met l'animal dans l'impossibilité de se tenir debout. En même temps

apparaissent des contractions musculaires et fibrillaires qui augmentent sous l'influence d'excitations, puis des phénomènes d'hyperexcitabilité motrice, enfin de la torpeur, de la somnolence, de l'engourdissement que l'on peut considérer comme du sommeil et très souvent une hypothermie légère.

Si l'on dépasse les doses de 0 gr. 10 à 0,25 par animal, c'est-à-dire si l'on arrive à la dose toxique, les symptômes de l'empoisonnement se manifestent très rapidement.

Ces résultats viennent donc corroborer les faits annoncés, à savoir que les médicaments, ingérés dans l'organisme, en dissolution, produisent une action pharmacodynamique bien plus énergique que celle qu'ils déterminent à dose égale, quand, on les administre en nature sous la forme solide. De plus, l'action hypnotique semble être prolongée. En second lieu, ils démontrent la rapidité d'absorption.

Ce sont ces considérations qui nous ont amené à rechercher des méthodes capables d'administrer le trional en dissolution ainsi que nous l'avons exposé dans le précédent chapitre.

Action clinique et thérapeutique du Trional. — Le trional occupe aujourd'hui un rang très honorable dans la catégorie des hypnotiques; l'étude clinique et thérapeutique, sous les diverses formes employées jusqu'alors, en a été faite suffisamment pour que nous ne nous y arrêtions pas longuement.

Effets du Trional. — Les premières expériences sur l'homme ont été faites à l'hôpital général de Hambourg par Barth et Rumpel. Sur 72 cas où ils administrèrent le trional répartis entre 40 malades, ils n'eurent aucun accident à enregistrer pour des doses variant de 1 à 4 gr.

Le sommeil est calme, paisible, ininterrompu et non troublé par des cauchemars (Rijchliniski).

D'après Schœffer, le trional procure toujours le sommeil et il est obtenu au bout de 10 à 15 minutes si la dose est suffisante, mais 2 à 3 heures seulement chez les sujets excités, d'après Khmerlewsky.

Selon Horvarth, le trional agit comme hypnotique même chez les sujets bien portants ainsi qu'il a pu le constater sur lui-même et sur des personnes non prévenues de l'administration. Non seulement, dit Vogt, il fait dormir pendant la nuit qui suit la prise, mais il guérit l'insomnie.

Il ne provoque ni désordre cardiaque ni trouble respiratoire (Böttiger, Rijchliniski).

Selon Koppers, le trional modère d'une façon sensible les sueurs nocturnes.

L'estomac, l'intestin le tolèrent bien et d'après Claus et Sprieger, il exciterait l'appétit et favoriserait même la digestion, on a noté parfois de la constipation, et Reinicke signale un cas de néphrite aiguë.

D'après Vogt les sujets n'éprouvent pas au réveil d'accidents secondaires fâcheux tels que malaises, nausées, vertiges, lourdeur de tête; le réveil est normal, agréable; rarement on remarque de la somnolence, de l'abattement, des étourdissements; cela n'arrive, selon Schœffer, que 6 fois sur 100.

Au contraire, Bardet et Khmeleswky ont observé que l'abattement au réveil est comparable à celui que provoquent les excès alcooliques.

Boyer et tous les auteurs d'accord à ce sujet, admettent que l'accoutumance au trional n'existe pas, contrairement à ce qui se passe avec le sulfonal ou le tétronal; ce qui fait que l'on n'est pas obligé d'avoir recours à des doses de plus en plus élevées.

L'action cumulative n'existe pas d'avantage (Morro), bien que Duguet en ait signalé un cas.

Cependant il ne faut pas oublier qu'il peut éclater des phénomènes toxiques provenant d'effets accumulatifs lorsque l'élimination urinaire ou l'excrétion en général se fait mal ; car bien qu'il ne passe pas dans l'urine à l'état cristallin, il est complètement détruit dans l'organisme.

La constipation est une des causes d'accumulation. Il faut donc l'éviter et donner des laxatifs et des excitants.

Chaque fois, d'ailleurs, que l'on a noté des faits anormaux, il semble bien que ces faits étaient dus ou à l'emploi de doses très fortes ou à une administration trop continue. Il en est du trional comme de la plupart des médicaments. La manière dont ils sont supportés dépend de facteurs très divers, de l'âge, de la constitution, de la nutrition, de l'état général et du sexe des malades.

Il faut supprimer le médicament dès l'apparition des phénomènes suspects faisant croire à l'intobérance. Les effets secondaires et les phénomènes d'intoxication se traduisent par un état de dépression du côté de la motilité et des organes des sens : incoordination des mouvements, marche titubante, faiblesse, somnolence, céphalée, lourdeur de tête. Si l'intoxication est aiguë, il faut faire le lavage de l'estomac.

D'ailleurs pour se mettre à l'abri de tout danger d'intoxication, on ne le prescrit qu'à des doses peu élevées inférieures à 2 et 4 gr., et on évite même de répéter ces petites doses.

Indications. — Dans quels cas faut-il employer le trional ? Ils sont nombreux.

En règle générale, il peut être employé dans les insomnies de toute nature et, en particulier, les insomnies nerveuses avec peu d'excitation (Boudeau). Mais son effet est bien moins efficace dans les insomnies causées par une toux violente (Galliard). Il convient mieux à ceux qui s'endor-

ment difficilement qu'à ceux qui s'endorment facilement, mais se réveillent de même (Vogt).

Les essais thérapeutiques en sont nombreux :

Schultze l'a expérimenté sur 76 aliénés. Chez tous ceux qui ne présentaient pas une violente excitation, il a obtenu un bon sommeil ; il donnait de 1 à 4 grammes.

Schoëffer, avec des doses de 0 gr. 50 à 4 grammes, avait un sommeil moyen de 6 à 10 heures en 15 à 20 minutes. Il n'eut que 14 pour 100 d'insuccès.

Raimondi a toujours eu de bons résultats sur 51 malades de l'hospice d'aliénés de Rome.

Raimondi et Mariottini, l'ayant administré à la dose de 1 à 3 grammes chez 19 malades atteints d'insomnie pour causes diverses, obtinrent, avec 1 gramme à 1 gr., 50 chez 10 individus, un sommeil de 6 à 8 heures, et avec 2 grammes à 2 gr. 50, 7 à 9 heures chez les 9 autres.

Hammerschlag a obtenu, avec les paralytiques généraux, 83 pour 100 de succès ; avec les cocaïno-morphinomanes, 88 pour 100. La dose était de 1 à 3 grammes.

Pelanda et Cainer l'ont employé avec succès dans des cas de pseudo-paralysie alcoolique où le chloral était sans effet. La moyenne du sommeil obtenu fut de 6 heures. Les mêmes auteurs, dans des cas de démence alcoolique, ont obtenu un sommeil de 3 heures avec 2 grammes.

Bellamy l'a préconisé dans le delirium tremens ; Garnier, Pelanda, Beyer, dans l'excitation maniaque ; Pelanda, Cainer, Beyer, Grünfeld, dans la dépression mélancolique.

Enfin, chez les enfants, il réussit fort bien, et Claus, Arth, Hennig de Königsberg, Boudeau, ont eu les meilleurs résultats dans la chorée, l'épilepsie, les maladies infectieuses et surtout les sueurs nocturnes.

En revanche, les résultats obtenus par Pelanda et Cainer, dans la démence hystérique, n'ont pas été bons.

Böttiger insiste sur ce point, que le trional, si actif dans les cas d'insomnie que nous avons notés, à une action très minime sur l'insomnie due à la douleur. Il est donc indiqué, au point de vue chirurgical, dans les cas d'insomnie post-opératoire sans grande douleur (von Shock); avec cette remarque, toutefois, faite par Boudeau, que la douleur ne contre-indique aucunement son emploi parce qu'il agit non pas contre cet élément, mais contre l'état de surexcitation du système nerveux qui en résulte. La seule véritable contre-indication semble être la lésion cardiaque mal compensée. Chez les néphrétiques, il faut agir avec précaution et bien surveiller son malade.

Gaillard, Pierre Marie qui l'ont expérimenté longuement le préfèrent en tous points au sulfonal; Moncorvo a étudié spécialement les propriétés thérapeutiques du trional chez les enfants, autant comme hypnotique, contre l'insomnie banale des enfants de tout âge d'un tempérament nerveux, que chez des nourrissons atteints de troubles dyspeptiques sujets à des insomnies et devenus grognons. Partout il a obtenu des résultats prompts et sûrs, tout en présentant les avantages d'une innocuité absolue. Ses essais dans l'insomnie des fièvres éruptives (rougeole, scarlatine variolo) lui ont donné plein succès. De même dans l'insomnie ayant pour origine l'intoxication paludéenne, la méningite tuberculeuse, la tuberculose subaiguë ou chronique, dans la chorée, mal de Pott, etc., en un mot, toutes les phases d'excitation nerveuse ou psychique, tenant soit à des intoxications ou à des lésions du cerveau ou de ses enveloppes, le trional a montré ses propriétés hypnotiques et sédatives.

Posologie. — Chez l'adulte la dose moyenne est de 1 gr. à 1 gr. 50. Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 2 gr. pour obtenir l'effet hypnotique, et à cette dose la

tolérance, selon Galliard est certaine. — Beyer prétend que les doses fractionnées seraient plus dangereuses que les doses massives.

Raimondi, Mariottini conseillent de donner de prime abord une forte dose, 2 gr., afin de se rendre maître de l'insomnie ; puis si l'on est obligé de continuer le médicament, de diminuer les doses suivantes de moitié, un tiers, de la quantité initiale.

Pelânda et Caïner sont également de cet avis.

A doses fractionnées l'effet sédatif est marqué, tandis que l'effet hypnotique est presque nul. — Claus conclut qu'il faut donner chez les enfants :

De 1 mois à 1 an.	0 gr. 20 à 0 gr. 40
De 1 an à 2 ans	0 gr. 40 à 0 gr. 80
De 2 ans à 6 ans	0 gr. 80 à 1 gr. 20
De 6 ans à 10 ans	1 gr. 20 à 1 gr. 50

Chez les adultes, il est dangereux de dépasser 4 gr ainsi que l'ont constaté Barth et Rumpel. Il faut même éviter de donner ces doses qui peuvent en certains cas rester inoffensives. Collatz rapporte l'observations d'un homme qui en absorba 8 gr. en une seule fois, et qui, après une violente attaque d'épilepsie et nausées, eût un sommeil profond pendant 12 heures. Le lendemain coliques, ténésme vésical, rétention d'urine, puis le surlendemain vertiges, céphalalgie, incertitude dans la démarche, mais les urines ne présentèrent rien d'anormal. Kramer cite le cas d'un étudiant en pharmacie morphinomane converti, qui prenait chaque soir 1 gr. de trional, et ne trouvant pas de sommeil par ce moyen en absorba une dose de 16 gr. et qui guérit quelques jours après.

Mode d'administration. — Nous avons déjà dit que les moyens employés jusqu'à ce jour consistaient à administrer

le trional en cachets ou en paquets en suspension dans un véhicule chaud, acidulé, ou encore chargé de chlorure de sodium afin d'en favoriser la dissolution.

En raison de sa solubilité dans les huiles nous avons indiqué, dans le chapitre précédent un procédé et des formules qui en favorisent l'absorption et diminuent dans des proportions notables la quantité de liquide que l'on était obligé d'ingérer en même temps que le médicament.

D'après l'expérimentation clinique que nous avons faite avec ces diverses formules, nous avons remarqué que la puissance hypnotique du trional était exaltée dans une très grande proportion, et que, administré sous cette forme, l'action en était prolongée.

Nous avons été particulièrement frappés de la rapidité d'absorption par la muqueuse rectale lorsqu'on administre le trional soit en lavements, soit en suppositoires et partant, de son action hypnotique, même pour des petites doses.

C'est surtout quand l'insomnie avait pour cause l'élément douleur que nous en avons constaté les excellents résultats.

Ainsi, lorsque la douleur avait pour siège le rectum ou les organes voisins (vessie, urètre, etc.), nous avons remarqué que non seulement, sous cette forme, le trional agissait comme hypnotique mais qu'il paraissait encore exercer une action analgésique locale.

Du côté du tube digestif l'action hypnotique s'est également fait sentir beaucoup plus vite sans influencer désagréablement la muqueuse, et dans un cas, de carcimone consigné également dans nos observations nous avons aussi observé son action analgésique.

Par suite de la rapidité de l'absorption et de ses manifestations hypnotiques, il est utile d'administrer le trional au moment où les malades vont se mettre au lit.

L'absorption par la voie rectale est également très rapide

ainsi que l'ont signalé Boettiger et Galliard. Mais en raison de son insolubilité la méthode employée n'offrait que très peu de garantie. Nous croyons avoir levé cette difficulté en recommandant l'administration par voie rectale, soit sous forme de lavements, en solution huileuse, ou en suppositoires (en solution dans le beurre de cacao).

Nos résultats cliniques nous ont démontré que sous cette nouvelle forme (suppositoire), l'action médicamenteuse était très fidèle, rapide et durable, surtout chez les enfants.

Comme conclusion, nous dirons, au point de vue de l'administration que la dose doit en être diminuée dans des proportions sensibles, étant donné que les effets hypnotiques se sont manifestés très franchement avec une dose de *dix centigrammes* seulement.

Cette considération s'applique également à l'administration chez l'adulte, que ce soit sous forme de potions, de lavements, ou de suppositoires.

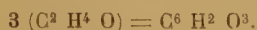
Bien entendu, on peut également associer le trional à d'autres hypnotiques ou analgésiques, tels que morphine, cocaïne ainsi qu'à la paralaldéhyde, association que nous avons étudiée et exposerons dans le dernier chapitre puisqu'elle a été l'objet de nos travaux originaux.

C. ETUDE DE LA PARALDÉHYDE.

Découverte en 1829 par Weidenbuch, la Paralaldéhyde fut regardée pendant longtemps comme une simple curiosité chimique, et ce ne fut qu'en 1882 seulement qu'elle pénétra comme hypnotique dans le domaine thérapeutique avec les premières expériences du professeur Cervello.

Au point de vue de sa composition chimique, c'est un

corps constitué par la réunion de trois atomes d'aldéhyde dont la formule est :



Au-dessous de 10° quand elle est pure, elle est solide, cristallisée. Au-dessus de 10°, elle se présente sous la forme d'un liquide mobile incolore, doué d'odeur de pomme reinette, de saveur chaude et piquante.

Elle est soluble dans 8 parties d'eau, très soluble dans l'éther et l'alcool.

Nous avons dans nos expériences employé la paraldéhyde pure *cristallisée à 0°*. Toute paraldéhyde *impure est toxique* car elle renferme de l'aldéhyde valérique produit toxique, dont la présence se reconnaît à l'apparition de gouttelettes insolubles dans les substances aqueuses saturées de paraldéhyde. On l'emploie comme hypnotique à la dose de 2 à 3 gr. 0/0 en solution aqueuse.

Action physiologique. — Dose toxique. — Lorsqu'on dépasse la dose de 2 gr. par kg. d'animal, chez le chien, la paraldéhyde est toxique et détermine la mort de l'animal. La mort est précédée d'une anesthésie complète, de la perte de tous les réflexes, du ralentissement du pouls, de la diminution du nombre des mouvements respiratoires.

Chez l'homme on a pu en administrer jusqu'à 5 gr. sans inconvénient (Sommer). La dose maximum peut être évaluée à 8 gr.

Système nerveux. — Chez les animaux l'action se porte d'abord sur le cerveau et surtout sur la substance grise. On observe les phénomènes de l'ivresse, qui se manifestent par du sommeil précédé ou non d'agitation. Si on élève la dose, le sommeil de plus en plus profond se transforme en coma ; la sensibilité diminue de plus en plus pour faire place

à une anesthésie complète : le bulbe et la moelle sont impressionnés à leur tour.

Les réflexes s'affaiblissent sensiblement, de telle sorte que, chez un animal plongé dans la torpeur par l'influence de l'injection hypnotique, il faut des excitations très considérables pour provoquer des mouvements inconscients. Toutefois les réflexes ne sont pas complètement abolis à moins que les doses ne soient très considérables.

La paralaldéhyde atteint successivement le cerveau, la moelle et le bulbe.

Elle rentrerait donc dans les corps analogues au chloral et au chloroforme qui produisent le sommeil et l'anesthésie en anéantissant l'axe cérébro-spinal.

C'est donc un hypnotique dans le vrai sens du mot. Chez les animaux, Dujardin-Beaumetz, obtient avec la paralaldéhyde un sommeil profond, pouvant durer 24 heures et plus, ne s'accompagnant ni d'anesthésie, ni d'analgésie et l'on peut toujours par un pincement réveiller l'animal endormi.

Chez l'homme, Desnos obtint un sommeil variant de 3, 5, 6 heures, sans phénomènes d'excitations comme on le remarque chez les animaux ; chez bien des malades, le sommeil obtenu avec la paralaldéhyde a persisté bien après la suppression du médicament.

En général, le sommeil paralaldéhyque est calme, exempt de rêves pénibles, d'agitation, suivi d'un réveil agréable. Quelquefois cependant on observe de la céphalalgie.

D'après Von Kraft Ebing, l'usage prolongé et à hautes doses de la paralaldéhyde provoque un véritable alcoolisme chronique. Nercam, dans ses *Essais de la paralaldéhyde chez les aliénés*, obtient un sommeil d'une durée de 5 à 8 heures. Le sommeil est calme et le réveil celui du sommeil physiologique.

Cependant d'après cet auteur, il peut arriver que l'ingestion de la paralaldéhyde tout en ne provoquant pas de sommeil, détermine une action dépressive, notable, mais momentanée, sur le système nerveux.

Cette action dépressive se fait surtout sentir par de la pesanteur des paupières, une incertitude dans la marche et par une diminution de la force musculaire.

Nous ne croyons pas cependant que la paralaldéhyde ait une action analgésique assez intense pour permettre l'exécution d'une petite opération. Desnos, Frédérici de Palerme, Morcelli ont obtenu dans des névralgies une guérison évidente.

D'autres fois, on remarque une hypéresthésie généralisée à la suite d'une injection de paralaldéhyde ; dans d'autres cas, au contraire, on constate une diminution notable de la sensibilité tactile, douloureuse et thermique, non seulement pendant le sommeil, mais après le réveil et cela tant que l'élimination de la paralaldéhyde n'est pas complètement effectuée.

La paralaldéhyde est un antagoniste de la strychnine (Dujardin-Baumetz). Coudray rapportant les expériences de Corvello conclut que les substances tétaniques ont une action inverse de la paralaldéhyde. La paralaldéhyde combat les symptômes du strychnisme en empêchant qu'ils se manifestent, elle les fait cesser s'ils existent déjà. Mais l'antagonisme n'est pas absolu.

Il nous paraît vraisemblable de rapprocher ces faits observés de ceux que l'on connaît du chloral et du chloroforme et dont l'action s'explique par suite de la diminution de la réflectivité bulbo-médullaire (Pouchet).

Tube digestif. — La paralaldéhyde n'a pas d'action néfaste ni sur l'estomac, ni sur l'intestin, à condition toutefois que les doses ne soient pas trop fortes et qu'il n'y ait pas une intolérance de la part du malade.

Cependant le goût d'éther butylvalérianique rappelant l'odeur de l'haleine des buveurs peut provoquer des vomissements, et c'est pour cela qu'il est utile de faire un choix dans la préparation médicamenteuse. Nous conseillons de préférence pour masquer cette odeur l'eau de laurier-cerise, le kirsch ou la teinture de vanille ou encore l'essence de wintergreen.

D'après Kramer la paralaldéhyde n'a aucune action sur les sucs digestifs.

Sang. — Selon Quinquand et Hénoque la paralaldéhyde engendre l'apparition de la méthémoglobine.

Hayem est de l'avis contraire.

Cœur. — Nous avons déjà signalé au commencement de ce chapitre l'action toxique et rapidement mortelle de la paralaldéhyde chez le chien à la dose de 2 gr. par kilog. Lech signale la diminution de la tension sanguine avec une dose 4 ou 5 fois moindre en même temps que les mouvements du cœur deviennent plus rapides.

Ces diminutions de la pression s'expliquent par la paralysie des centres d'Huizinkar et par l'action vaso-dilatatrice de la paralaldéhyde agissant sur les petits vaisseaux.

Appareil respiratoire. — A faible dose on note aucune action sur l'appareil respiratoire ; à doses plus élevées, il y a diminution d'amplitude des mouvements respiratoires par suite de l'action sur le pneumo-gastrique dont l'excitabilité est diminuée.

Donc la paralaldéhyde donnée à dose hypnotique procurera un sommeil pendant lequel les mouvements respiratoires seront peu diminués.

Mais, ce qu'il est à noter c'est que, quelque soit le mode d'introduction, elle s'élimine constamment, rapidement et presque exclusivement par les poumons.

Par conséquent à dose mortelle elle tue en paralysant les

centres respiratoires, le cœur continuant à battre après que la respiration a cessé.

Température. — Hénoque admet que la paraldéhyde chez les animaux amène un abaissement de température proportionnel aux doses employées, par suite de la diminution des phénomènes d'échange dans les tissus.

Hayem l'explique du fait du ralentissement du cœur et de la respiration.

Desnos n'a jamais remarqué une influence fâcheuse dans les accès fébriles chez l'homme.

Sécrétion. — D'après Coudray la diurèse est considérablement diminuée tandis que la salivation est augmentée, ainsi qu'on le constate chez les animaux soumis à des injections hypodermiques et chez lesquels on voit s'écouler de la gueule une bave écumeuse.

D'après Quinlan elle serait sans effet sur le rein pas plus que sur la sécrétion sudorale. Hénoque, Chittenden, Lambert ne lui attribuent aucune propriété diurétique.

Élimination. — Ainsi que nous l'avons déjà dit, elle s'élimine par les poumons en communiquant à l'haleine une odeur désagréable quand les doses s'élèvent de 3 à 4 gr.

Effets cliniques. — *Accoutumance.* — Certains auteurs admettent que l'accoutumance est rapide, d'autres au contraire, et de ce nombre Dujardin-Beaumetz prétendent qu'elle ne s'établit pas, et qu'on peut impunément donner pendant des mois les mêmes doses et obtenir les mêmes effets.

Accumulation. — En raison de sa rapidité d'élimination, l'accumulation devient presque impossible.

Observations cliniques et thérapeutiques. — Le plus souvent le sommeil est calme mais quelquefois il est précédé d'une période d'excitation ou d'agitation analogue à celle

que détermine l'ivresse comme nous l'avons déjà signalée. Riggi et Peretti, de Berlin, l'ont employée avec succès dans toutes les formes d'aliénation mentale, comme hypnotique et anesthésique ainsi que dans les cas d'agitation et d'insomnie. On n'a constaté ni mal de tête, ni troubles gastriques.

Elle est également préconisée avec avantage dans les manifestations diverses de l'alcoolisme et le delirium tremens.

Citons encore son emploi contre l'agitation et l'insomnie dans l'hystérie et l'épilepsie.

Il est à remarquer que lorsque des doses faibles ou moyennes, variant de 2 à 4 gr. ont échoué, il n'y a guère de chances d'obtenir le sommeil avec des quantités plus élevées.

Les doses moyennes, quand elles amènent l'hypnose, procurent, peu de temps en général, après leur ingestion, 20 à 30 minutes, une certaine ivresse à laquelle succède un sommeil agréable, calme et réparateur.

En ce sens la paralaldéhyde serait une hypnotique supérieure au chloral et à la morphine; le sommeil est plus calme: le réveil, plus facile, est exempt de maux de tête qui accompagnent généralement l'emploi de l'opium.

Lech n'a eu qu'à se louer de son succès dans certaines affections valvulaires avec dilatation et affaiblissement du cœur. — La paralaldéhyde a régularisé le pouls, calmé l'insomnie en donnant le repos et la sédation, et a amendé l'état d'angoisse.

Même résultat chez les bronchiteux avec œdème du poumon et asystolie.

D'une façon générale, et tous les auteurs sont à peu près d'accord sur ce point, le sommeil que procure la paralaldéhyde est vraiment réparateur, et ne laisse après lui ni malaise ni céphalalgie.

Rarement on observe des nausées, vomissements ou vertiges.

Intoxications. — On n'a jamais constaté d'accidents mortels causés par l'usage thérapeutique de la paralaldéhyde sous l'action de doses élevées ou par le fait de quelque intolérance individuelle.

Neream a cependant observé une dépression accentuée qui amena de la lipothymie et un affaiblissement extrême des battements cardiaques.

Indications. — D'une façon générale la paralaldéhyde est indiquée dans tous les cas où l'insomnie constitue un symptôme pénible. Elle trouve surtout son emploi dans les maladies mentales et particulièrement dans les différentes formes de manie.

Elle a une action remarquable dans les deliriums tremens et dans l'insomnie alcoolique.

Elle est un antidote de la strychnine et de tous les tétanisants et, à ce titre, tout spécialement indiquée dans les tétanos et l'éclampsie. Enfin elle peut rendre de réels services pour combattre la morphinomanie.

Administration et posologie. — On peut administrer ce médicament par la voie gastrique comme par voie rectale. C'est quelques minutes après l'ingestion que se produisent les effets. On peut l'administrer en potion à condition de masquer l'odeur par des substances aromatiques ainsi que nous l'avons déjà dit ; nous y reviendrons dans le chapitre suivant en donnant des formules à propos de son association avec le trional.

Quant aux injections hypodermiques, on peut y avoir recours, mais elles peuvent occasionner des indurations, surtout si l'on est forcé d'injecter des quantités dépassant deux grammes.

CHAPITRE III

ÉTUDE PHARMACOLOGIQUE DE L'ASSOCIATION DU TRIONAL AVEC LA PARALDÉHYDE.

Connaissant l'action séparée du trional et de la paraldéhyde, nous allons montrer quels sont les phénomènes qui se produisent quand on associe ces deux substances pour les faire pénétrer dans l'économie.

Nous nous sommes inspirés pour nos recherches expérimentales de l'observation suivante :

« Si l'on injecte à un cobaye une dose de trional à peine hypnotique, dissoute dans une dose tout aussi inoffensive de paraldéhyde, on provoque chez cet animal des accidents toxiques graves rappelant ceux de l'empoisonnement par le trional (Pouchet) (1).

Mettant à profit la solubilité du trional dans la paraldéhyde et les huiles, propriétés que nous avons déjà signalées, nous nous sommes servi dans nos expériences de solutions rigoureusement titrées, de paraldéhyde, de trional et d'huile d'amandes douces stérilisée ainsi que nous avons procédé avec le trional isolément, en ayant recours aux injections intra-péritonéales.

Nous avons commencé par injecter à ces animaux des doses toxiques de trional (0 gr. 30) puis des doses capables d'amener l'hypnose en descendant jusqu'à des doses inactives ou du moins ne déterminant pas de phénomènes très accentués.

(1) POUCHET. Communication à la Société de Thérapeutique, le 22 novembre 1899, Paris.

Nous avons opéré de même avec la paralaldéhyde.

Puis, associant les deux médicaments, nous sommes arrivés, après de nombreuses expériences, à déterminer dans quelles proportions on devait associer le trional avec la paralaldéhyde pour obtenir les effets physiologiques les plus accentués au point de vue de l'hypnose sans provoquer ni d'accidents toxiques, ni les phénomènes observés par l'injection du trional ou de la paralaldéhyde isolément.

Il résulte de nos expériences que c'est dans le rapport de 1 de trional pour 2 de paralaldéhyde que cette association donne les meilleurs résultats au point de vue de la durée et de la qualité de l'hypnose.

Afin de mettre en évidence cette action, nous avons étudié comparativement les phénomènes sur trois animaux simultanément, deux d'entre eux servant comme témoins au troisième.

Le 1^{er} recevait une quantité déterminée de trional, le deuxième une dose également déterminée de paralaldéhyde, et le troisième était soumis à l'action du mélange de ces deux substances. De sorte que cette association représentait justement la quantité de trional et de paralaldéhyde injectés respectivement à chacun des deux autres animaux.

En suivant cette technique opératoire, nous avons pu observer que : 1° dans ces proportions, l'association médicamenteuse du trional et de la paralaldéhyde provoquait rapidement le sommeil alors que les quantités correspondantes de trional ou de paralaldéhyde étaient sans effet hypnotique.

2° Que l'hypnose ainsi obtenue était plus rapide et durait 5 à 6 fois plus longtemps que l'hypnose obtenue avec une dose double ou triple de trional.

3° La période d'excitation est bien moins accentuée, les phénomènes d'incoordination sont très passagers et

l'animal au bout de 10 à 15 minutes est plongé dans un véritable sommeil. Il n'y a pas abolition des réflexes, puisqu'il réagit quand on le pince, mais on ne constate pas pendant cet état adynamique de l'hyperexcitabilité réflexe comme avec le trional. Les mouvements fibrillaires apparaissent d'une façon plus marquée quand l'effet hypnotique commence à disparaître. A son réveil qui est facile et complet l'animal ne paraît pas incommodé.

L'hypothermie est moins sensible qu'avec le trional seul. La diurèse est augmentée.

Les doses que nous avons employées correspondent par kil. d'animal à 2 c. cubes c'est-à-dire à 20 centig. de trional et 40 centigr. de paralaldéhyde.

Avec des doses inférieures, moitié moindre par kilogr., et sur les cobayes également, nous n'avons pu obtenir le sommeil; les phénomènes d'excitation, d'incoordination apparaissent seuls et ne sont pas de longue durée.

Avec des doses $1/4$ moins élevées on remarque un état de dépression, d'affaissement; l'animal est comme abruti, mais il se remet vite.

Si l'on injecte des doses plus élevées, 3 cc. et au delà, elles donnent lieu soit à des phénomènes d'incoordination, d'ataxie, ou à un empoisonnement.

Comment se produit cette action pharmacodynamique? Est-elle due à la formation d'un nouveau produit toxique agissant par son action chimique sur la cellule nerveuse?

Nous ne l'avons pas encore déterminé, et nous nous sommes bornés à enregistrer momentanément les phénomènes qui nous ont été fournis par nos observations expérimentales.

Mais ce que nous sommes en droit d'affirmer c'est que ces deux médicaments agissent d'une façon synergique pour amener rapidement le sommeil.

Effets cliniques et thérapeutiques de l'association du trional avec la paralaldéhyde.

Les deux qualités principales que doit avoir un bon hypnotique sont l'absence d'accoutumance et d'accumulation. En est-il ainsi pour l'association du trional avec la paralaldéhyde ?

Accoutumance. — L'administration de ce mélange ne crée pas d'accoutumance ainsi que nous l'avons observé chez des malades auxquels nous avons administré des doses variant entre 0,60 et 3 gr.

Il n'a pas été nécessaire d'augmenter les doses primitives pour que ces malades continuent à bénéficier des propriétés somnifères de ce médicament.

Accumulation. — Les observations cliniques nous ont également montré que cette association médicamenteuse ne s'accumule pas et s'élimine très vite même à la suite d'un usage quotidien et prolongé. Ce résultat devait être pressenti étant donné, ainsi que nous l'avons déjà dit que chacun de ces deux médicaments trional et paralaldéhyde, séparément, ne donne lieu à aucun phénomène d'accumulation.

Le trional pour lequel son insolubilité dans certains liquides pourrait peut-être plaider en faveur de l'accumulation au même titre que le sulfonal, présente l'avantage, sous cette forme, de pouvoir être administré en dissolution parfaite ; par suite il n'y a pas lieu de redouter les dangers d'accumulation, provenant de l'emmagasinement dans l'intestin, comme cela se passe avec le sulfonal, à moins que pour celui-ci ce ne soit encore la lente action du médicament.

Observations cliniques. — Plus de soixante malades atteints d'affections diverses ont été soumis à l'action de

ce mélange et jamais nous n'avons eu d'accident à enregistrer.

L'hypnose s'est produite plus ou moins rapidement selon les doses administrées et la nature de l'insomnie. Les malades ont dormi soit quelques heures, soit toute la nuit sous l'influence du remède.

Jamais nous n'avons observé d'hématoporphyrine dans les urines et nous n'avons pas d'avantage constaté dans aucun cas la présence en nature, ni du trional, ni de la paralaldéhyde. Il est vrai que la dose maximum administrée n'a pas dépassé 3 gr. soit 1 gr. trional et 2 gr. paralaldéhyde. L'urine examinée tous les jours avant et après l'ingestion du médicament, a presque toujours été trouvée acide; à aucun moment nous n'avons pu y déceler de traces d'albumine ni de sucre, pas plus que d'indican ni de matières colorantes biliaires. Chez certains malades nous avons remarqué que les effets étaient prolongés. Le lendemain du jour où le médicament était administré, chez quelques-uns on a observé une somnolence accompagnée de baillements et de paresse intellectuelle.

Chez un chien de 9 k. 850 « Dick » ces phénomènes se sont manifestés d'une façon très évidente. Nous avons déjà constaté ces effets de prolongation avec le trional seul administré en potion émulsive. Mais peut-être ne faut-il voir dans ces effets prolongés que l'influence d'une dose trop forte.

Nous l'avons donné avec succès dans l'insomnie purement nerveuse, chez des neurasthéniques de même que dans les insomnies dont la cause était la douleur (cystite, urétrite, coliques néphrétiques, bartholinites), et nous avons obtenu un sommeil calme et un effet analgésique. Les malades ont dormi 2, 3, 4 heures et même toute la nuit sans interruption.

Chez des dyspnéiques d'origine cardiaque il a donné d'excellents résultats et procuré un sommeil réparateur. Dans deux cas de paralysie générale et deux tabétiques nous avons échoué malgré les doses relativement élevées qui étaient de 3 gr.

Dans le delirium tremens les doses faibles n'ont donné qu'un résultat négatif : avec une dose massive de 3 gr., prise dans 15 gr. de rhum, nous avons obtenu une diminution des tremblements, des hallucinations, de l'agitation.

Il ne nous a pas été possible de l'expérimenter ni dans les cas d'hystérie, ni dans les maladies mentales (aliénation, hallucinations, délire furieux, manie ambitieuse, etc.), n'ayant pas eu de malades à notre disposition, mais dans l'alcoolisme chronique il a donné de bons résultats en rappelant le sommeil et en faisant disparaître les cauchemars, les crampes, ainsi qu'en atténuant les phénomènes gastriques.

En cas d'insomnie produite par la dyspnée d'origine pulmonaire les résultats ont été très variables. C'est ainsi que certains phthisiques ont éprouvé un véritable soulagement après une nuit calme, sans quintes de toux. D'autres, au contraire, des emphysémateux, n'ont ressenti les uns, aucun bien-être, chez d'autres, il a procuré le sommeil et une sédation appréciable. Dans plusieurs cas de bronchite aiguë il n'a pas été supporté par les malades. Deux fois, il a amené des vomissements. En revanche, il a chez des pneumoniques procuré le sommeil et fait cesser les accès de délire et d'agitation. Le trional seul, en injection hypodermique, a également procuré le sommeil, en le substituant à la morphine, mais nous n'avons pu contrôler si son emploi pouvait constituer un moyen de traitement pour combattre le morphinisme, par la méthode de suppression progressive.

Il eut été intéressant de rechercher son action dans le tétanos et l'éclampsie. Mais n'ayant pas eu de cas pour

l'expérimenter, il ne nous a pas été permis de tirer des conclusions.

Dans ces conditions il serait préférable, croyons-nous, de s'adresser aux injections hypodermiques en raison du trismus mettant obstacle à la déglutition.

Chez une morphinomane, il a amené le sommeil calme.

Dans un cas de névralgie du trijumeau dont la douleur était cause de l'insomnie, les effets salutaires ont été évidents.

Conclusions. — En résumé, l'association du trional et de la paralaldéhyde doit être considérée comme un hypnotique fidèle puisqu'il procure généralement le sommeil ; en même temps, dans certains cas seulement, nous avons observé qu'il agissait aussi pour calmer la douleur, révélant ainsi des propriétés analgésiques ou anesthésiques que nous avons signalées à propos de la paralaldéhyde. Son action n'est pas irritable comme celle du chloral, et par cela même il est mieux supporté par l'estomac et le pharynx. Mais elle est moins analgésique que le chloral et surtout la morphine, ce qui constitue son infériorité sur ces deux produits en cas d'insomnies douloureuses. Cependant il faut tenir compte de l'action nulle de ce médicament sur la destruction de l'albumine contrairement au chloral qui peut l'engendrer, sans compter l'action nocive de ce dernier sur le cœur et les vaisseaux.

L'inconvénient que présente cette association est la difficulté de l'ingestion à cause de l'odeur de la paralaldéhyde que l'on parvient difficilement à masquer ; mais ainsi que nous l'avons dit, une fois ingérée on ne constate pas de troubles digestifs ni d'intolérance de la part de l'estomac.

On peut très bien administrer le médicament par la voie rectale. Les effets se produisent même très vite. Il n'y a aucun symptôme désagréable du côté du rectum ; on ne constate aucune irritation de la muqueuse ; chaque fois que

L'ingestion par les autres voies n'est pas possible, on doit avoir recours à ce mode d'administration.

Les doses moyennes qui nous ont paru donner les meilleurs résultats sont de 0 gr. 75 à 1 gr. 50, chez l'adulte en une seule fois. C'est surtout chez les enfants et par la voie rectale que cette association a donné les meilleurs résultats, à des doses relativement faibles, 0 gr. 15 à 0 gr. 60 selon l'âge.

Nous n'avons pas cru devoir employer ce médicament en injections sous-cutanées, étant donné la possibilité des indurations, d'abcès ou de douleurs signalés par les injections hypodermiques de paraldéhyde seule.

Cependant, à l'autopsie des animaux morts après des injections intra-péritonéales, nous n'avons jamais observé de phénomènes de ce genre.

Dans un cas, chez une morphinomane nous avons employé l'injection huileuse du trional qui nous a donné de bons résultats.

L'écueil le plus sérieux, dans l'administration de ce médicament consiste à le faire accepter aux malades.

Nous nous sommes donc appliqués à composer des formules qui en rendent l'ingestion plus facile. Nous donnerons celles qui nous ont servi pour nos expériences et essais cliniques, avec leur mode de préparation.

D'après nos résultats, que l'on trouvera consignés dans la partie physiologique et dans nos observations nous avons pu établir des formules thérapeutiques.

En nous basant sur cette propriété, de la solubilité du trional dans la paraldéhyde nous avons préparé une solution normale limpide à 15° répondant à la formule :

Trional.....	1 gr.
Paraldéhyde...	2 gr.
Huile d'amandes douces.....	15 gr.

Mélanger le trional et la paraldéhyde dans un flacon fermé, agiter, puis ajouter l'huile et achever la dissolution au bain-marie à 60° en maintenant le flacon fermé.

Cette solution nous a servi alors à composer les formules suivantes :

Potion (Emulsion hypnotique)

Solution huileuse normale du
Trional et de paraldéhyde. 45 gr.
Mucilage carrageane.... 90 gr.
Kirsch..... 15 gr.

Faire une émulsion par simple mélange.

Chaque cuillerée à bouche renferme exactement :

Trional 30 centig.
Paraldéhyde pure 60 centig.

De 1 à 3 cuillerées, selon les cas au moment de se mettre au lit.

Ainsi préparée, cette potion est très stable, agréable à prendre et en général très bien supportée par les malades.

Lavements

Solution normale
De trional et de paraldéhyde..... 8 à 15 gr.
Jaune d'œuf.. N° 1
Lait... 125 gr.
faire un lavement pour un adulte

Ou encore.

Solution huileuse normale de trional et paraldéhyde, 8 à 15 gr. pour adulte, ou 3 à 10 gr., pour enfant. A donner en lavement à l'aide d'une petite seringue rectale.

Cette méthode d'administration est surtout préférable quand l'intestin se refuse à conserver une certaine quantité de véhicule ou dans la thérapeutique infantile.

Suppositoires

Trional.....	20 centig.
Paraldéhyde.....	40 centig.
Beurre de cacao.....	4 gr.
pour un adulte.	

Trional.....	5 centig.
Paraldéhyde.....	15 centig.
Beurre de cacao.....	1 gr.
pour un enfant	

On peut augmenter les proportions médicamenteuses jusqu'à parties égales de beurre de cacao. Ce mélange est encore solide à la température de 18°, très fusible et non caustique.

Capsules gélatineuses

Trional.....	5 centg.
Paraldéhyde	10 centg.
Huile d'amandes douces.....	70 centg.
pour une capsule.	

De 2 à 8 par jour.

L'avantage qu'offre cette préparation sur les autres c'est qu'elle permet de faire pénétrer dans l'estomac, le trional en dissolution, tout en évitant le contact de la paraldéhyde, avec les muqueuses buccale ou pharyngienne de sorte que celles-ci ne sont pas défavorablement impressionnées ni par l'odeur, ni la saveur de la paraldéhyde.

Si nous tenons compte d'autre part des propriétés analgésiques propres à ce mélange, nous admettrons que sous cette

forme médicamenteuse l'association du trional avec la paralaldéhyde puisse rendre des services en thérapeutique.

L'enveloppe de gélatine est assez mince pour n'exercer aucune influence sur l'action du médicament. Au moment où la capsule crève (1 à 3 minutes après l'ingestion), on en est averti par l'odeur de l'haleine et un sentiment de fraîcheur venant de l'épigastre absolument comme cela se passe avec l'éther.

Par conséquent au point de vue de son emploi en thérapeutique cette association offre comme avantages :

1° De faciliter l'administration du trional en dissolution et de diminuer ainsi la quantité de liquide qu'on est obligé de faire prendre aux malades pour favoriser l'absorption du médicament.

2° L'association médicamenteuse permet d'obtenir des effets plus intenses et une hypnose plus rapide tout en employant une dose de trional relativement moindre, ce qui, au point de vue commercial, constitue un point de première importance.

CHAPITRE IV

OBSERVATIONS

Observations expérimentales.

Les faits que nous avons présentés dans les chapitres précédents résultent de l'étude comparée de 64 expériences. Ne pouvant publier la totalité de nos observations, nous nous sommes borné à n'en citer que quelques-unes seulement afin d'appuyer les faits annoncés dans le texte et d'indiquer les méthodes expérimentales employées.

OBSERVATION I

EXPÉRIENCE 5

Trional seul. Cobaye.

Cobaye russe. Robe noire, nez blanc (femelle). — Poids 420 gr. — Température, 36°8. — Solution huileuse de Trional. — Titre de la solution 3 p. 0/0. — 1 cc. = 0 gr. 03.

1 h. 45. — Injection intra-péritonéale de 10 cc. de solution soit 0 gr. 30 c. de trional.

1 h. 47. — L'animal chancelle et tombe ; on observe des trépida-tions convulsives des membres et de l'affolement des réflexes même cornéens.

2 h. 10. — Température = 29°9, réflexes très atténués, respiration très ralentie, cœur ralenti (100).

2 h. 25. — Cœur ralenti (108).

2 h. 35. — Abolition des réflexes.

2 h. 45. — Température 27,2.

3 h. 15. — Mort.

Autopsie.

Reins, congestionnés.

Cœur, gonflé.

Poumons, peu asphyxiés.

Foie, congestionné.

Cerveau congestion cérébrale nette.

OBSERVATION II

EXPÉRIENCE 8

Paraldéhyde seule. — Cobaye.

Cobaye blanc, yeux noirs, joues jaunes (femelle). — Poids 470 gr. — Température 37°50.

Solution huileuse de paraldéhyde à 3 0/0 1 cc. = 3 centigr.

1 h. 43. — Injection de 10 cc. de solution, soit 0 gr. 30 de paraldéhyde.

1 h. 53. — Incertitude dans la démarche, parésie du train postérieur, ivresse.

2 h. 17. — Température 32°3.

L'animal est abruti mais ne reste pas sur le dos.

Incoordination motrice.

2 h. 30. — Cœur normal.

Excitation, mouvements continus.

2 h. 50. — Température 32,5.

L'animal tombe sur le côté et s'endort.

Trémulations convulsives générales avec persistance des réflexes.

2 h. 40. — Température 29,4.

3 h. 35. — L'animal se remet sur pied. Titubations et incoordination motrice.

Le lendemain, l'animal mange et court dans sa cage.

OBSERVATION III

EXPÉRIENCE 40

Trional et paralaldéhyde.

Cobaye noir et blanc, joue gauche noire, collier blanc (mâle). — Poids 450 gr. — Température 37°3.

Solution huileuse de trional et de paralaldéhyde.

Trional..... 15 cent.

Paralaldéhyde..... 30 cent.

Huile..... 40 cc.

1 h. 46. — Injection intra-péritonéale des 10 cc.

1 h. 50. — L'animal présente des symptômes d'incoordination, titube, puis *tombe de sommeil.*

2 h. — Sommeil calme.

2 h. 15. — Température 32°.

Atténuation des réflexes.

Respiration moins ralentie que dans l'expérience 5 (observation I).

Cœur accéléré, phase d'arythmie, 74-96.

2 h. 35. — Abolition des réflexes.

Respiration prolongée et arythmie respiratoire.

2 h. 48. — Température 27,3.

3 h. — Mort.

Autopsie. — Cerveau légèrement hémorragique.

Cœur, contracté.

Poumons, asphyxiques.

Foie, reins, peu congestionnés.

OBSERVATION IV

EXPÉRIENCE 14

Trional et paralaldéhyde.

*Cobaye mâle, côté droit blanc, côté gauche noir, tête noire.
Poids 420 gr. Température 37°2.*

*Solution : paralaldéhyde..... 2 gr.
trional..... 1 gr.
huile..... 20 cc.*

4 h. 17. — Injection intra-péritonéales de 2 cc. de solution, soit 20 centg. paralaldéhyde et 10 centg. trional.

4 h. 20. — Tombe inerte après quelques titubations, respiration calmée mais accélérée.

4 h. 25. — Réflexes disparus, sommeil calme.

4 h. 32. — Même état, Temp. 35°5.

4 h. 38. — Pris dans la main, frisson général, trémulation fibrillaire ou de défense, réapparition des réflexes.

4 h. 40. — Même état. Frissons plus nombreux.

4 h. 49. — Même état 34°15.

4 h. 54. — Sommeil moins calme, persistance des réflexes, secousses musculaires.

5 h. 10. — Secousses musculaires 31°5

5 h. 25. — Trémulation musculaire continue, un peu de contraction, hyperréflexivité légère.

5 h. 45. — Même état.

OBSERVATION V

EXPÉRIENCE 16

Paralaldéhyde seule.

*Cobaye blanc, tête noire, nez blanc.
Poids : 430 gr. Température 36°18.*

*Solution : 2 gr. paralaldéhyde.
20 cc. huile.*

4 h. 20. — Injection intra-péritonéale. de 2 cc. de solution soit 20 centig. paraldéhyde.

4 h. 24. -- Titube, très agité.

4 h. 30. — Persistance des réflexes, même état d'incoordination.

4 h. 32. — Même état, marche, tombe, se relève, etc.

4 h. 35. — 36°6.

4 h. 37. — Toujours même état.

4 h. 40. — °Un peu de trémulation.

4 h. 42. — Même état.

4 h. 54. — Même état.

5 h. 25. — 32°9.

Trouvé mort le lendemain matin.

Autopsie.

Cerveau, congestion cérébrale faible.

Reins, congestion faible.

Cœur, contracté.

Poumons, asphyxiques.

OBSERVATION VI

EXPÉRIENCE 28

Trional seul.

Cobaye mâle blanc, colier jaune et noir, oreille gauche noire, oreille droite jaune.

Poids : 450 gr. Température 37°13.

Solution : 1 gr. trional.

20 cc. huile.

4 h. 15. — Injection intra-péritonéale de 2 cc. soit 0 gr. 10 de trional.

4 h. 23. — Titubations, court, vire dans la cage.

4 h. 25. — Tombe sur le côté ou sur le ventre, exagération réflexe, mais pas de sommeil.

4 h. 27. — Sommeil peu profond, immobile

4 h. 30. — Persistance des réflexes ; un peu de trémulations.

4 h. 32. — Se redresse un peu, change sa tête de place et essaie de se redresser, dort à demi.

4 h. 35. Moins endormi, crie quand on introduit le thermomètre dans l'anus.

4 h. 38. — 35°10.

4 h. 40. — Se relève, essaie de marcher, titube.

4 h. 42. — Saoul.

5 heures. Se remet sur ses pattes.

5 h. 25. — A peu près réveillé, mais encore saoul.

5 h. 30. — 32°6.

Le lendemain, l'animal mange et court.

OBSERVATION VII

EXPÉRIENCE 21

Trional et Paraldéhyde.

Cobaye blanc. Nez noir, poids, 530 gr.

Solution : Trional..... 1 gr.

Paraldéhyde.. 2 gr.

Huile..... 20 cc.

2 h. 34. — Injection de 2 cc. de trional. Soit, T. 0,40, P. 0,20.

2 h. 37. — Titube.

2 h. 42. — Etalé sur le ventre

2 h. 44. — Persistance des réflexes.

2 h. 48. — Respiration accélérée, 120.

2 h. 50. — Persistance des réflexes. *Sommeil.*

2 h. 58 — Petites secousses musculaires par moments. Trémulations légères.

3 h. — Secousses générales et tremblements.

3 h, 4. — Secousses et tremblements fébrillaires généralisés très rapprochés et plus marqués. Il semblerait que le trional prend le dessus.

3 h. 18. — Frissons. Trémulations générales continues toutes les demi-minutes environ.

3 h. 22. — Mêmes phénomènes précédés d'une secousse générale.

3 h. 39. — Même état.

3 h. 45. — Même état.

3 h. 50. L'animal pisse. L'urine est très claire. Même état général.

† 3 h. 30. Toujours même état. Effet trionalique moins accentué, commence à se réveiller.

OBSERVATION VIII

EXPÉRIENCE 27

Paraldéhyde seule

*Cobaye blanc, oreilles noires,, poids, 520 gr.
Température, 36°7.*

Solution : Paraldéhyde..... 2 gr.

Huile..... 20 cc.

2 h. 35. — Injection de 2 cc. soit 0,20 de paraldéhyde.

2 h. 47. — L'animal titube.

2 h. 50. — Même état.

2 h. 55. — Il reste immobile étendu, les réflexes sont normaux et l'animal crie quand on le dérange.

3 h. — Même état, mais plus abruti.

3 h. 10. — Il sort de sa torpeur et marche.

3 h. 20. — Toujours un peu somnolent. Accalmie.

3 h. 30. — L'animal est un peu réveillé et il a une légère incoordination.

3 h. 45. — Même état.

Le lendemain, l'animal est en bonne santé.

OBSERVATION IX

EXPÉRIENCE 29

Trional seul.

Cobaye blanc, oreille droite noire. Poids 500 gr. T. 36°4.

Solution : Trional..... 4 gr.

Huile..... 20 cc.

2 h. 36. — Injection de 2 cc. soit 0,10 de trional.

2 h. 53. — Hyperexcitable légèrement quand on l'approche ; aspect général abruti, somnolent.

3 h. 15. — Il entre dans un état de torpeur.

3 h. 30. — Même état.

3 h. 45. — Même état.

3 h. 50. — L'animal est pris de secousses et de mouvements convulsifs avec exagération des réflexes. Convulsions.

4 h. — Mêmes phénomènes, mais plus accentués. L'animal réagit fortement quand on lui pince l'oreille.

6 h. — L'animal se couche sur le côté droit. Pas d'accalmie.

6 h. 1/2. — Il se relève, titube.

7 h. — La démarche est plus sûre, l'animal mange.

OBSERVATION X

EXPÉRIENCE 32.

Trional et paraldéhyde.

Cobaye blanc, oreille noire, nez noir, cul blanc (mâle), poids 455 gr. — Température 36°15.

Solution : Trional..... 0 gr. 10

Paraldéhyde..... 0 gr. 20

Huile..... 20 cc.

3 h. 20. — Injection huileuse intrapéritonéale avec 2 cc.

3 h. 22. — L'animal titube et tombe.

3 h. 23. — Il se couche sur le flanc gauche avec quelques mouvements des pattes, sa respiration est abdominale, dispnéique.

3 h. 25. — Même état, respiration 96.

3 h. 28. — L'animal se tient tout à fait couché sur le flanc, mais réagit à la pression des pattes. Température = 34°2.

3 h. 30. — L'animal dort, on constate la persistance des réflexes. Respiration 65.

3 h. 40. — Température 34°. L'animal dort, mais est animé de temps en temps de petits mouvements convulsifs avec trémulations fibrillaires.

3 h. 42. — L'animal secoue la tête puis retombe, les trémulations sont moins fortes.

3 h. 45. — Température 34°2. Rétraction pupillaire, diminution des réflexes, respiration 51, frissons.

3 h. 48. — Contraction et extension des membres (types pattes).

3 h. 50. — L'animal dort. Température 34°.

Toutes les 25 secondes il est pris de contractures. Respiration 45. La résolution est complète.

4 h. -- Les tremblements, les secousses musculaires augmentent. Hyperexcitabilité.

4 h. 5. — Les tremblements sont presque continus. Convulsions cloniques.

4 h. 10. — Même état. Pris dans la main l'animal ne réagit pas.

4 h. 30. — Température 34. Sommeil profond.

4 h. 45. — Sous l'influence du bruit l'animal s'étend, se secoue.

5 h. 15. — Respiration 44. Tremblements toutes les 8 secondes.

5 h. 45. — Même état. Température 37°.

7 h. 1/2. — Mis sur les pattes, l'animal retombe, regagne péniblement l'angle de sa cage.

Le lendemain l'animal est dans sa cage, court et mange.

OBSERVATION XI

EXPÉRIENCE 34

Trional seul.

Cobaye noir et blanc, nez blanc, joues noires, collier blanc (femelle). Poids 450 gr. Température 37°3.

Solution : Trional..... 0 gr. 10

Huile..... 2 cc.

4 h. 40. — Injection intra-péritonéale de 2 cc.

4 h. 45. — L'animal titube, chancelle, tombe, se relève, mouvements d'incoordination.

4 h. 46. — Il se couche sur le flanc et ne se relève plus.

4 h. 48. — Il réagit quand on lui pince les pattes. Réflexe cornéen non aboli, secousses musculaires.

4 h. 55. — Exagération des réflexes. Mouvements fibrillaires, pas de sommeil, il essaie de relever la tête et retombe.

5 h. — L'animal s'agite avec des tremblements généralisés.

Température 35°.

5 h. 10. — Tremblements fibrillaires, l'animal se relève, mais ne peut se maintenir, se traîne sur son train de derrière.

5 h. 20. — Mouvements désordonnés, l'animal se lève puis retombe, il est en ivresse absolue.

5 h. 25. — Même état, respiration 70.

5 h. 30. — Si on relève l'animal il se maintient sur ses 4 pattes, mais il retombe dès qu'il essaie de marcher.

5 h. 40. — Même état

5 h. 50. — L'animal se relève et retombe alternativement et essaie, mais en vain, des mouvements ambulatoires.

Le lendemain matin l'animal est bien portant.

Soumis le lendemain à la même expérience, l'animal a réagi de la même façon.

OBSERVATION XII

EXPÉRIENCE 36

Paraldéhyde seule.

*Cobaye, blanc et noir, oreille gauche noire.
Poids 480 gr. Température 37°2.*

2 h. 18. — Injection intra-péritonéale de 0,20 de paraldéhyde dans 2 cc. huile.

3 heures. — Aucune manifestation à noter.

5 heures. — Aucune manifestation à noter.

OBSERVATION XIII

EXPÉRIENCE 42

Paraldéhyde seule.

*Cobaye, nez blanc, joue gauche jaune, œil droit noir, dos noir et jaune, cul noir, mâle. Poids 550 gr.
Température 37°.*

Solution : la même que pour Exp. 27.

4 h. 50. — Injection intra-péritonéale de 2 cc.

5 h. 20. — L'animal se promène dans sa cage mais sans tituber.

5 h. 50. — Il se blottit dans le coin de sa cage et reste immobile.

6 h. 15. — L'animal parcourt lentement sa cage, s'arrête d'un air somnolent et hébété puis il se met à manger.

7 h. 30. — L'animal se promène et ne paraît pas incommodé.

OBBERVATION XIV

EXPÉRIENCE 44

Trional seul.

Cobaye russe, noir et blanc, nez blanc, oreille gauche noire, tache jaune à la joue et à l'œil droit, mâle, cul noir. Poids 450 gr. Température 37°6.

Solution : La même que Exp. 34.

5 h. 40. — Injection intra-péritonéale de 2 cc.

5 h. 43. — L'animal a quelques inspirations profondes et reste immobile.

5 h. 45. — Il fait quelques mouvements, titube puis se couche sur le flanc, sans mouvements et réagit à peine quand on le pince.

5 h. 20. — Il est toujours sans mouvements. Respiration 82, il paraît s'endormir.

5 h. 25. — Il réagit quant on lui pince les pattes ou qu'on excite sa colonne vertébrale et se met en opisthotonos.

5 h. 30. — L'animal dort profondément, on constate l'abolition du réflexe cornéen.

5 h. 40. — L'animal s'étend et réagit à peine quand on lève le train de derrière.

5 h. 45. — Trémulation fibrillaire des quatre membres. Opisthotonos, pisse abondamment.

6 heures. — Même état. Tremblements toutes les 5". Respiration 68.

6 h. 15. — Même état.

6 h. 30. — L'animal s'éveille, redresse la tête et cherche à se mettre sur ses pattes, il retombe et reste sur le flanc. Convulsions types pattes. Tremblements continus.

6 h. 50. — Il se relève, marche, tombe et ainsi de suite pendant 10'.

Le lendemain bon état, il court dans sa cage.

OBSERVATION XV

EXPÉRIENCE 48

Trional et Paralaldéhyde.

Cobaye blanc, nez noir, oreille droite blanche (mâle). Poids 520 gr. Température 37°2.

Solution : La même que dans Exp. 32.

2 h. 30. — Injection intra-péritonéale de 2 cc.

2 h. 35. — L'animal d'abord très vif se laisse prendre dans la main sans se défendre.

2 h. 37. — Il titube puis tombe sur le flanc et ne peut se relever.

2 h. 40. — Sommeil. Respiration 102. Réagit peu aux pincements, absence des réflexes cornéens.

2 h. 55. — Quelques mouvements des pattes de derrière, trémulation fibrillaire des 4 membres.

L'animal secoue vigoureusement la tête.

3 h. 10. — Même état. Température 34°5.

3 h. 25. — Même état, puis dans la main il reste en complète résolution.

4 h. 50. — Mouvements fibrillaires très prononcés toutes les 15 secondes.

7 h. — Il est encore dans l'hypnose étendu sur le flanc droit.

10 h. — Il est encore dans l'hypnose étendu sur le flanc droit.

Le lendemain matin il est en bonne santé.

OBSERVATION XVI

EXPÉRIENCE 51

Paralaldéhyde seule.

Cobaye russe noir et jaune, nez blanc (mâle), cul noir, oreilles noires, joue gauche jaune. Poids 520 gr. Température 37°.

3 h. 30. — Injection intra-péritonéale de 1 cc. 1/2 de la solution, soit 0 gr. 15 de paral.

3 h. 50. — L'animal est immobile mais ne paraît pas incommodé.

4 h. 1/2. — Il se traîne sur le train de derrière.

6 h. — Il se relève, court et se met à marcher.

OBSERVATION XVII

EXPÉRIENCE 52

Trional seul.

Cobaye blanc (mâle), nez noir, oreilles noires. Poids 490 gr. Température 37°5.

3 h. 22. — Injection intra-péritonéale avec.

Trional..... 0.075

Huile..... 1 cc. 1/2

3 h. 25. — Titubation, chute, mouvements en avant.

3 h. 30. — Trémulation, chute, secousses musculaires.

3 h. 25. — Sommeil. Température 34°6.

4. h. 15. — L'animal se remet sur les pattes et essaie de marcher.

5 h. — Mouvements ondulatoires.

6 h. Id.

OBSERVATION XVIII

EXPÉRIENCE 55

Trional et paraldéhyde

Cobaye demi-russe, nez blanc, joue gauche noire, tache jaune à l'œil et à la joue droite (mâle). Poids 420 gr. Température 36°3.

3 h. 20 — Injection intra-péritonéale de 1 cc. 1/2, de la solution, soit :

Trional..... 0,075

Paraldéhyde..... 0,15

Huile..... 1 cc. 1/2

3 h. 24. — L'animal tombe sur le flanc sans mouvement.

3 h. 30. — Même état, il secoue à peine les pattes quand on le pince.

3 h. 35. — L'animal s'allonge, a des mouvements fibrillaires des 4 membres.

3 h. 40. — Sommeil profond.

4 h. — Température 34°7. Respiration 72.

7 h. — Il est encore en sommeil.

Le lendemain, bon état.

OBSERVATION XIX

EXPÉRIENCE 58

Trional et paralaldéhyde.

Cobaye dos jaune et blanc, nez noir et blanc, les 2 joues noires, cul noir et jaune (femelle). Poids 560 gr. Température 37°6.

3 h. 36. — Injection intra-péritonéale de 1 cc. soit 0 gr. 05 de paral. 0 gr. 10 de trional.

3 h. 45. — L'animal reste immobile mais ne se couche pas. Il marche péniblement si on le pousse, mais il se relève si on le couche.

3 h. 50. — Si on le pince, ou soulève par le cou il ne jette aucun cri.

3 h. 55. — Respirations tertoreuse. Balancement du corps. L'animal s'affaisse sur le train de derrière.

3 h. 58. — Il tombe, se relève et se traîne sur le train de derrière, si on le couche il ne se relève pas.

4 h. — Titubation. Le train de derrière s'affaisse et l'animal ne peut se relever. Mouvement de la patte gauche qu'il tient en l'air.

4 h. 5. — Pris dans la main, il ne se débat pas. Respiration 72. Il reste abruti pendant 2 h., survit.

Le lendemain, il est en bon état.

OBSERVATION XX

EXPÉRIENCE 60

Trional seul.

Cobaye russe blanc et jaune (femelle), cul noir, nez blanc, œil gauche noir, œil droit jaune. Poids 575. Température 37°6.

3 h. 40. — Injection intra-péritonéale avec 1 cc. de solution, soit

Trional..... 0,05 c.

3 h. 50. — L'animal trotte dans sa cage et présente des mouvements d'incoordination.

4 h. — Se traîne en titubant.

4 h. 1/2. — Trotte, titube, se relève, survit.

OBSERVATION XXI

EXPÉRIENCE 61

Paralaldéhyde.

Cobaye noir et blanc, joue droite et oreille droite noires, œil droit jaune, œil gauche et joue gauche noires, oreille gauche noire et jaune, nez blanc (femelle), cul jaune et noir. Poids 640 gr. Température 37°5.

3 h. 30. — Injection intra-péritonéale de 1 cc. soit 10 cent. de paralaldéhyde.

L'animal n'a présenté aucun phénomène et à peine réagi.

OBSERVATION XXII

EXPÉRIENCE 64

Trional et paralaldéhyde.

Chien, 9 k. 850.

On introduit dans le rectum un suppositoire renfermant 45 centig. de médicament.

Au bout d'une demi-heure, le chien qui était très gai, se promène en baissant la queue, flaire sa soupe sans y toucher, boit et puis va se coucher. On l'appelle, il entend, se lève, vient lentement se faire caresser puis retourne à sa niche. Au bout de 3 heures pendant lesquelles le chien n'a pas bougé, il se lève, va boire. Nouvelle dose en un suppositoire. Au bout d'une demi-heure le chien entre en sommeil ; il n'aboie plus quand un étranger pénètre près de lui et il reste à peu près 4 heures dans cet état.

Le lendemain, il mange ; mais n'est pas gai comme de coutume et cherche toujours à se coucher, quand il marche il baisse la tête. Il est encore sous l'action hypnotique du médicament.

Tableau des principaux phénomènes observés et des doses (Expériences sur les animaux).

SUBSTANCES	ESPÈCES animales	DOSES injectées	EFFETS PRODUITS	DURÉE de l'hypnose	TEMPÉRATURE		OBSERVATIONS
					Avant l'injection	Après l'injection	
Trional	Cobaye	0 gr. 30	Trépidations convulsives; inco- ordination; abolition des ré- flexes.	Pas de sommeil.	36°8	29°9-27°2	Mort après 1 h. 30.
	id.	0 gr. 10	Mouvements convulsifs.	id.	37°2	36°8	Survie.
	id.	0 gr. 10	Excitations, spasmes.	Ivresse.	37°13	35°10-32°6	id.
	id.	0 gr. 10	Incoordination.	N'a pas dormi.	37°3	35°3	id.
	id.	0 gr. 075	Exagération des réflexes.	Somnolence.	34°6	34°5	id.
	id.	0 gr. 05	Trémulation, titubation, somno- lence.	id.	37°6	37°6	id.
	id.	0 gr. 20	Incoordination. Exagération des réflexes.	Pas de sommeil.	36°18	36°6-32°9	id.
	id.	0 gr. 30	Parésie du train postérieur Ivresse.	30 minutes.	37°50	32°5-29°4	id.
	id.	0 gr. 20	Abrutissement. Somnolence.	N'a pas dormi.	33°7	36°7	id.
	id.	0 gr. 20	Aucun effet.				
Paralaldéhyde	id.	0 gr. 20	Légère incoordination.	N'a pas dormi.	33°18	36°6-32°9	Mort le lendemain.
	id.	0 gr. 20	Sommeil.	1 h. 15.	36°15	34°0	Survie.

Trional et Paraldéhyde. (1)	id.	0 gr. 20	Insensibilité.	Somnolence..	37°	37°	id.
	id.	0 gr. 15	Pas incommode.	N'a pas dormi.	37°	37°	id.
	id.	0 gr. 10	Aucun phénomène.	id.			id.
	id.	0 gr. 45	Incoordination au début.	Entre en sommeil à 1 h. 50'.	37°3	32-27°3	Mort 1 h. après l'injection.
	id.	0 gr. 30	Trémulations généralisées au début. Sommeil.	2 h. 40'.	37°20	37°	Survie.
	id.	0 gr. 30	Sommeil rapide.	1 h. 25'.	37°2	35°5-31°5	id.
	id.	0 gr. 30	Incoordination secousses musculaires.	N'a pas dormi.	37°6	37°6	id.
	id.	0 gr. 30	Sommeil.	Hypnose de + 4 h.	37°2	37°	id.
	id.	0 gr. 225	Somnolence.	+ 3 h.	36°5	34°7	id.
	id.	0 gr. 15	Parésie du train postérieur ; pas de sommeil.		37°2	37°20	id.
Chien		0 gr. 45	Somnolence.	+ 2	37°6	37°5	id.
	id.	0 gr. 60	Sommeil.	+ 4	37°9	37°8	id.

(1) La formule des injections du mélange de trional et de paraldéhyde a toujours été faite dans les proportions de 1 gr. de trional pour 2 gr. de paraldéhyde, de sorte que 30 centigr. représentent 10 centigr. de trional et 20 centigr. de paraldéhyde.

Observations cliniques.

OBSERVATION I

Hôpital Beaujon. — Service de M. le docteur Lacombe.

Salle Trabuchy. Lit n° 21. L. V. Homme. Rhumatismes articulaires aigus, 36 ans.

Entré à l'hôpital depuis 15 jours, a déjà eu il y a 10 ans une attaque de rhumatismes et présente en ce moment des signes objectifs de rhumatismes nouveaux. Douleurs articulaires pendant la nuit qui l'empêchent de dormir ; prend régulièrement depuis 5 jours, 1 gramme de sulfonal sans que cette dose amène le sommeil. Le 7 janvier, on administre le soir à 5 heures 1/2, 0,30 centig. de trional en émulsion huileuse, le malade dort 3 heures de toute la nuit.

La nuit suivante, le malade ne prend aucun médicament, pas de sommeil.

La 3^e nuit, on donne 0,50 centig. de trional en émulsion huileuse, le malade dort 5 heures en deux reprises.

La 4^e nuit une cuillerée d'émulsion de trional et de paralaldéhyde soit 0 gr. 90 du mélange (T : 0,30 + P : 0,60). Le malade dort à peu près toute la nuit et n'éprouve à son réveil aucun malaise. On observe une transpiration abondante pendant la nuit.

La 5^e nuit, on administre même dose, le malade dort encore toute la nuit.

Le médicament étant bien toléré on administre le jour suivant deux cuillerées, soit 1 gr. 80.

Le malade a été agité une partie de la nuit et ce n'est que vers 9 heures du matin, à l'heure de la visite qu'il a été pris d'une grande envie de dormir. Il accuse en même temps un léger mal de tête.

OBSERVATION II

Salle Louis, n° 10. — Homme, 42 ans, cuisinier. — Péritonite d'origine bacillaire ou néoplasique. Depuis 10 ans, est atteint de gastrite éthylique ; il entre à l'hôpital à la suite de vomissements alimentaires qui se manifestent depuis 6 mois et parce qu'il a remarqué que son ventre avait considérablement augmenté de volume, il est en même temps atteint de diarrhée et les gardes-robes au nombre de 4, 5 et 6 pendant la nuit sont toujours précédées de coliques. En raison du mauvais état de son tube digestif, on administre à 8 heures du soir en lavement 0 gr. 90 du mélange en émulsion huileuse (T : 90, P : 0,60).

Le malade n'a eu pendant la nuit que 2 selles qui n'ont pas été précédées de coliques.

La nuit suivante, après avoir vidé le rectum par un lavement on administre un lavement avec 2 cuillerées d'émulsion, soit 1 gr. 80 du mélange (T : 0,60 P : 1,20).

Le malade dort bien et n'a pas de coliques ni de selles.

Pendant les 5 et 6 jours suivants même traitement, même résultat. Dans ce cas, le trional associé à la paraldéhyde nous a paru agir comme analgésique local.

Nous avons revu le malade, la diarrhée avait cessé mais la péritonite suivait son cours et le malade a toujours une teinte jaune paille caractéristique d'une affection néoplasique.

OBSERVATION III

Lit n° 19. Homme, 27 ans, bacillose, 3^e période. Expectoration abondante, sueurs nocturnes, quintes de toux fréquentes, qui empêchent le sommeil malgré le julep à la codéine. On fait prendre le soir à 5 heures, à ce malade, une cuillerée d'émulsion de trional soit 0,30 centigr., il dort 2 heures.

La 2^e nuit, même dose, il dort 3 heures.

La nuit suivante le malade n'ayant pas pris de médicament a toussé toute la nuit.

La 4^e nuit on administre 0,90 centigr. d'émulsion de mélange trional et paraldéhyde (T : 8,30 P : 0,60), il dort 4 heures et à son

réveil il raconte qu'il se trouve soulagé mais se plaint du mauvais goût du médicament.

La nuit suivante craignant de vomir, le malade n'en prend pas et passe une très mauvaise nuit.

On n'a pu continuer l'usage de médicament, le malade ayant tenté de se suicider en cherchant à se couper la gorge avec un couteau de poche. Bien que l'hémorrhagie n'ait pas été très abondante, il est mort 3 jours après.

OBSERVATION IV

Lit n° 17. Homme. Bacillaire, 2^e période, 28 ans, garçon boucher. Quintes de toux jour et nuit. Pas de sommeil. Le 22 janvier, on donne le soir à 5 heures une cuillerée d'émulsion de trional soit 0,30 centigr., pas de sommeil.

Le 2^e jour 2 cuillerées, le malade dort 2 heures.

Le 3^e jour on administre 1 cuillerée d'émulsion de trional et de paralaldéhyde (T. 0,30, P. 0,60) il dort 6 heures en s'éveillant 2 ou 3 fois.

Les jours suivants le malade refuse de prendre le médicament à cause de son odeur. On essaie l'administration par la voie rectale qui, à la dose de 0,50 centigr., a amené 3 heures de sommeil.

OBSERVATION V

Lit n° 1. M. X., maître d'hôtel. Entré à l'hôpital le 8 janvier pour néoplasme de l'estomac, est atteint en même temps de bronchite chronique. Ne peut prendre que des aliments liquides. Pas de sommeil par suite des quintes de toux survenant pendant la nuit.

22 janvier. — En raison du mauvais état de son estomac on lui administre en lavement une 1/2 cuillerée d'émulsion huileuse de trional et de paralaldéhyde soit 0,45 centigr. (T : 0,15, P : 0,30). Le malade dort bien pendant 3 heures.

Le lendemain le malade n'ayant pris aucun médicament a toussé toute la nuit.

Le surlendemain nouveau lavement avec T : 0,30, P : 0,60. Le malade dort 5 heures sans quintes de toux. A son réveil il n'accuse ni maux de tête, ni envie de vomir, ni nausées.

Le jour suivant on lui donne 0,30 centigr. de trional en potion émulsive, le malade dort 4 heures et le lendemain ne présente aucun phénomène du côté de son tube digestif. Il dit ne plus éprouver de douleurs après ses repas et sentir renaitre son appétit. Les jours suivants on remet le malade au traitement des gouttes noires, soit 3 centigr. d'opium qui n'amènent aucun soulagement.

L'anorexie continuant, le malade se refuse à prendre tout médicament.

OBSERVATION VI

27 janvier. — Lit n° 23. Homme 50 ans, délire alcoolique depuis 3 jours ; il est pris d'un accès de délirium qui a nécessité la camisole de force.

On administre le premier jour une émulsion de 0,30 centigr. de trional qui n'amène aucun soulagement.

Le lendemain 0,9 0centigr. de trional et de paralaldéhyde qui demeurent également sans succès. Le malade ayant quitté la salle, il ne nous a pas été permis d'en continuer l'administration.

OBSERVATION VII (personnelle).

16 décembre, 1899. M^{me} X..., Neurasthénique, se plaint de maux de tête, de douleurs articulaires et surtout d'insomnie. Le bromure à la dose de 2 gr. ne provoque par le sommeil. L'opium lui fait mal à la tête. Le chloral qui a donné de bons résultats n'est plus supporté par la malade.

Elle prend une cuillerée de trional et de paralaldéhyde en potion émulsive soit 90 centigr. Elle dort 5 à 6 heures.

Le lendemain 1/2 dose, sommeil de 3 à 5 heures.

Les jours suivants même dose, le sommeil revient peu à peu et au bout de 8 jours les nuits sont très bonnes.

Le médicament a été bien supporté, n'a pas produit de vomissements, ni céphalalgies, ni vertiges, ni somnolence dans la journée qui suivait l'absorption du médicament.

OBSERVATION VIII (personnelle).

13 novembre 1899. — M^{lle} B., modiste, 24 ans, insomnie, nerveuse à la suite de surménagement, a perdu complètement le sommeil et l'appétit, très irritable, très émotive, pleure à chaque instant.

A été soumise au traitement de valérianate d'ammoniaque, de l'hydrate d'amylène sans avoir pu reconquérir le sommeil.

On administre le premier jour deux cuillerées à café d'émulsion soit 20 centigr. du mélange, elle vomit aussitôt le médicament.

Le lendemain elle prend une cuillerée de la potion dans un grog au rhum, le médicament est conservé et la nuit est meilleure. Au réveil pas de lourdeur de tête, mais elle raconte qu'elle a eu des cauchemars.

Les jours suivants nous conseillons de prendre la même dose en lavements, la malade éprouvant une répulsion pour le médicament, mais elle refuse et se faisant violence elle absorbe une cuillerée à soupe, soit 90 cent. du médicament la dose est bien supportée, elle dort très bien toute la nuit et le lendemain même elle est prise de somnolence.

Pendant 4 ou 5 jours consécutifs elle prend tantôt une tantôt deux cuillerées à café de la potion, l'insomnie disparaît de plus en plus, les forces et l'appétit reviennent, et aujourd'hui 5 décembre nous avons revu la malade qui est en parfaite santé.

OBSERVATION IX

M. X..., 45 ans, garçon livreur, insuffisance mitrale, se plaint d'insomnie, de cauchemars : on lui administre pendant trois jours consécutifs 0,90 centigr. de trional et de paralaldéhyde, le malade dort 5 heures chaque nuit, il n'accuse ni céphalalgie, ni vertige, et à sa sortie de l'hôpital il demande à emporter son flacon de la potion calmante.

OBSERVATION X

M^{me} X..., 29 ans, concierge. Coliques néphrétiques : se plaint de douleurs dans les reins et dans le ventre ; de douleurs s'irradiant

vers le bassin avec envie fréquente d'uriner, ténésme vésical et rectal. Urines colorées chargées d'urates. Insomnie.

On introduit dans le rectum un suppositoire contenant 0,30 centigr. de trional, la malade dort de 3 à 5 heures. Même traitement pendant 6 jours au bout desquels le sommeil est revenu et les douleurs ont disparu. Pendant ce traitement elle accusait vers le 3^e jour un peu de vertige et de lourdeur de tête.

OBSERVATION XI (personnelle).

M. X..., employé de commerce, 57 ans, cystite, abcès urinaire suite de retrécissements, prostate hypertrophiée, urines purulentes, ténésme vésico-urétral, difficulté à uriner. Insomnie.

Traitement. — On prescrit 2 fois par jour 2 suppositoires contenant 0,20 centigr. de trional et 0,40 paraldéhyde pour 4 gr. beurre de cacao. Le ténésme et les douleurs disparaissent et la première nuit le malade peut reposer pendant 2 à 4 heures. Les jours suivants un seul suppositoire, 1,20 gr. du mélange, atténuation des douleurs, le malade dort 5 à 6 heures, mais il pisse toujours difficilement. On sonde le malade et on ne parvient à passer que le n^o 6, on laisse une sonde à demeure.

On constate à ce moment une fistule uréthro-rectale.

Quelques jours après, on pratique l'uréthrotomie qui permet au malade de vider complètement sa vessie, il est en bonne voie de guérison et la fistule semble se fermer.

OBSERVATION XII (personnelle)

M. L. ., 40 ans, représentant en vins. Alité depuis 3 jours à la suite d'une bronchite grippale est pris au milieu de la nuit d'un violent accès de delirium tremens, on administre aussitôt 3 gr. du mélange en lavements. Vingt minutes après le malade est pris de sommeil, tombe d'abattement et ronfle. Le lendemain matin à 10 heures nouveau lavement avec même dose au moment où allait apparaître une seconde crise qui a lieu tout de même, mais qui est beaucoup moins forte que la première.

Le troisième jour ne pouvant administrer le médicament par la

bouche, on donne un troisième lavement qui produit aussi bon effet que les deux autres.

Pas de nouvelle attaque, 15 jours après, guérison complète.

OBSERVATION XIII

Communiquée par M. le Dr MOUILLERON, médecin de marine.

Mlle A..., 36 ans, chanteuse. Morphinomane. Prend tous les jours de 10, 20, 30 centigr., morphine en injection hypodermique et se plaint de ne point dormir la nuit; sur nos conseils elle consent à prendre 0,90 du mélange qui lui procurent 2 heures de sommeil.

Le 2^e jour 1 gr. 80 qui donnent 3 heures de sommeil, bien qu'elle raconte ne pas avoir dormi, cédant aux instances de la malade qui insiste pour une injection de morphine, nous lui administrons une injection huileuse de 10 centigr. de trional qui lui procurent un sommeil durant toute la nuit.

Il ne nous a pas été possible de poursuivre nos expériences, la malade ayant quitté Paris se rendant à Bruxelles.

Service de M. le docteur Huchard

OBSERVATION XIV

Hôpital Necker. Salle Chauffard, lit 27.

A..., jeune homme, 19 ans, mal de Pott.

Depuis huit jours dans une gouttière de Bonnet. Insomnie absolue, rêves, cauchemars.

Le 11 février il prend à 8 heures du soir 0,60 du mélange trional et paralaldéhyde, jusqu'à 3 heures, pas de sommeil.

A partir de 3 heures sommeil calme et profond jusqu'à 7 heures du matin. Au réveil, le malade n'accuse ni lourdeur de tête, ni nausées.

12 février. Il refuse à prendre la potion médicamenteuse prétextant qu'on veut faire sur lui des expériences. Il ne dort pas de la nuit.

13 février. Il consent à prendre la potion et prend 0,90 du mélange trional et paralaldéhyde. Il dort 5 heures en deux fois.

14 février. Il refuse de prendre le médicament disant qu'il a eu la veille au moment de l'ingestion des envies de vomir, et se plaint du goût de ce médicament. On lui administre alors 0,60 de trional en *émulsion*. Il dort à peu près toute la nuit en s'éveillant plusieurs fois.

A partir de ce jour le malade est devenu si indocile qu'il a fallu renoncer à lui continuer l'administration du médicament

OBSERVATION XV

12 février. Lit 24. Homme, 37 ans ; phtisie pulmonaire, 3^e période. Insomnie par suite de quintes de toux et d'étouffements. Prend pendant trois jours consécutifs 0,90 de trional et paralaldéhyde. Le sommeil ne vient généralement que vers une heure du matin et dure jusqu'à 7 heures, tout en étant interrompu de temps en temps par des quintes de toux. La 4^e nuit après une violente quinte de toux le malade a des vomissements.

En résumé, résultats favorables ; le matin ni lourdeur de tête, ni malaise, ni somnolence dans la journée. Le malade qui s'était plaint tout d'abord du goût du médicament l'absorbe très facilement. Son appétit, qui laisse à désirer, n'est nullement influencé. Rien d'anormal dans les urines.

Les sueurs nocturnes ont diminué pendant l'administration et les urines ont un peu augmenté.

OBSERVATION XVI

N^o 11. Homme, 46 ans. Néphrite albuminurique. A perdu le sommeil depuis trois semaines et depuis son séjour à l'hôpital, 14 janvier, il dort mal, s'éveille souvent, a des cauchemars, est au régime lacté. Les 13, 14, et 15. 16 février on lui administre 1,50 de trional et de paralaldéhyde. Sommeil paisible de 3 à 6 heures.

Le malade n'a pas de céphalalgie au réveil, mais conserve le souvenir de cauchemars.

Les nuits suivantes où il prend des médicaments, résultats analogues.

Pas de diminution de la quantité des urines. On n'observe pas de coloration de l'urine ni d'augmentation de l'albumine.

OBSERVATION XVII

Homme, 48 ans, charretier. Bronchite emphysémateuse. Accès d'asthmes prononcés. Sujet éthylique. Les inhalations d'oxygène amènent un soulagement des crises d'asthme, mais le malade passe des nuits sans sommeil.

22 février. Une première dose de 90 centigr. de trional et paral-déhyde amènent 2 heures de sommeil, de 1 à 3 heures. Malgré la somnolence qu'il éprouve le malade n'a pu dormir le reste de la nuit par suite du bruit qui s'est fait dans la salle.

23 février. Nouvelle dose à 8 heures du soir de 1 gr. 20 du médicament. Le malade dort de 9 heures à minuit et de 1 heure à 5 heures. Le lendemain il éprouve un véritable soulagement.

Le jour suivant, même dose, 1 gr. 20. 5 heures de sommeil ininterrompu. Le reste de la nuit un peu d'agitation, mais vers 9 heures du matin éprouve une sensation de bien-être.

Le surlendemain, 0 gr. 90 seulement amènent une nuit calme avec 3 à 4 heures de sommeil. Pas de lourdeur de tête au réveil.

OBSERVATION XVIII

Lit 2. Homme, 52 ans. Bronchite emphysémateuse. Cardiopathie artérielle. Insomnie persistante depuis longtemps.

On donne une première dose le 23 février, de 1 gr. 20. du médicament qui amène 3 h. de sommeil calme.

23 février. Le jour suivant, 1 gr. 80 du médicament le font dormir 5 heures en trois fois. Pas de nausées au réveil.

24 février. Le lendemain, on cesse le médicament. le malade repose bien mais ne dort pas.

25 février. 0 gr. 90 de médicament amènent 4 heures de sommeil on note un peu d'engourdissement au réveil.

OBSERVATION XIX

Lit 29. Homme, 32 ans, terrassier. Pleurésie avec épanchement. On fait le 26 au matin une ponction et on retire 1920 gr. de liquide. Le malade n'a pas dormi dans la nuit qui suit la ponction.

Le 27, on donne 0 gr. 90 le malade a dormi toute la nuit. Pas de malaise, ni vertiges au matin.

OBSERVATION XX

Salle Delpech. Service du Dr Huchard.

Lit 15. Femme, 52 ans. Tuberculose pulmonaire à la troisième période, fièvre hectique, a fait de la grippe qui a aggravé son état général. Délire.

Le 11 février, on donne 45 centig. du médicament. La malade n'a pas dormi dans la nuit. Agitation. Mais le lendemain elle éprouve une grande somnolence dans la journée et dort bien la nuit suivante sans médicament.

Le 13 février, 90 centig. la malade a dormi toute la nuit. Les jours suivants elle refuse de prendre le médicament.

OBSERVATION XXI

Lit n° 16. Jeune fille, 25 ans. Tuberculose pulmonaire, 2^e période. La faiblesse est extrême, la toux incessante, l'appétit presque nul. L'insomnie absolue. On donne le 13 février 90 centigr. qui ne sont pas supportés par la malade. Elle vomit immédiatement. Le lendemain, la même dose, en lavement, a amené 4 heures de sommeil une demi-heure après l'administration.

OBSERVATION XXII

Lit n° 14. Femme, 26 ans. Nerveuse. Angine phlegmoneuse. Insomnie, malgré une cuillerée de sirop de chloral tous les soirs. On donne 60 centigr. du médicament. Sommeil calme, de 9 heures à

3 heures. Réveil agréable. Le lendemain, 90 centigr. procurent un sommeil durant toute la nuit, sans rêves ni cauchemars. Réveil facile, agréable.

OBSERVATION XXIII

Lit n° 20. Femme, 43 ans. Bronchite. Asthme. Emphysème. Insomnie. Dyspnée. Elle prend le 19 février, 60 centigr., et s'endort une demi-heure après l'ingestion du médicament, mais elle est éveillée par des étouffements vers 1 heure du matin. Le lendemain, on administre 90 centigr., et la malade dort presque toute la nuit. Un peu de somnolence dans la matinée le lendemain, mais sans nausées.

OBSERVATION XXIV

Lit n° 30. Femme, 40 ans. Cardiopathie. Double lésion aortique, pas d'asystolie. Insomnie absolue depuis huit jours.

Le 23 février, on donne 90 centigr. La malade dort bien, mais le lendemain, éprouve quelques nausées.

On donne le 24 février, 90 centigr. et la malade dort encore très bien, mais n'éprouve pas au réveil ni vertiges, ni malaise.

Les jours suivants, 60 centigr. amènent un sommeil réparateur de 4 à 5 heures ininterrompu.

La malade qui n'avait pas eu ses règles depuis deux mois et était prise d'épistaxis à chaque instant, les voit réapparaître.

Les jours suivants, elle dort naturellement.

OBSERVATION (personnelle).

Enfant, 6 ans. Angine herpétique. Délire. Température, 41°. Insomnie.

Le 16 décembre, le soir, à 6 heures, on introduit dans le rectum un suppositoire contenant 0 gr. 20 de trional. Le petit malade passe une nuit moins agitée que les précédentes, et dort 4 heures en deux ou trois fois.

Le lendemain, la température se maintenant toujours à 41°, on

administre un nouveau suppositoire de 0 gr. 20. L'enfant dort 6 heures. Pas de délire. Au réveil, il est moins abattu. Les jours suivants, l'état s'améliore et on supprime le médicament.

OBSERVATION XXVI (personnelle).

Enfant, 4 ans 1/2. Broncho-pneumonie. Température 40°5. Dyspnée. L'enfant est agité pendant le jour, et la nuit, il refuse de prendre aucun médicament par la bouche.

Le 25 janvier, on lui administre un lavement avec 0 gr. 30 de paralaldéhyde et trional en solution huileuse. Au bout de 20 minutes, l'enfant est pris de sommeil, et la première partie de la nuit est calme.

Le lendemain à midi, même dose, sous la même forme ; l'enfant dort 5 heures. On continue pendant quatre jours l'administration du médicament, et le petit malade a des nuits calmes.

Aucun phénomène d'irritation du côté du rectum. Le médicament est bien conservé.

OBSERVATION XXVII

Mme F..., 39 ans. Névralgie du trijumeau. Douleurs paroxysmiques de 6 heures du soir à 2 heures du matin.

On administre en *capsules* 0 gr. 90 du mélange de trional et de paralaldéhyde. La malade s'endort à 8 heures jusqu'à 11 heures.

Le lendemain, on augmente la dose et on donne 1 gr. 20, soit 8 capsules ; la malade dort jusqu'à 4 heures du matin, et à son réveil, elle éprouve un véritable bien-être, sans ressentir aucun phénomène secondaire, tel que malaise, lourdeur, de tête, nausées.

Les autres jours, 0 gr. 90 suffisent pour amener le sommeil et calmer la douleur.

Tableau des phénomènes observés et des doses (Observations cliniques).

MALADIES	FORMES médicamenteuses	TRIONAL	TRIONAL et PARALDEHYDE (1)	DURÉE du SOMMEIL	OBSERVATIONS
Rhumatismes articulaires.....	Potion	0 gr. 30		3 h.	Pas de phénomènes secondaires.
id.	id.	0 gr. 45		5 h.	id.
id.	id.		0 gr. 90	Toute la nuit	Transpiration abondante.
id.	id.		1 gr. 80	Pas de sommeil	Nuit agitée, somnolence dans la journée.
Péritonite bacillaire... ..	Lavement		0 gr. 90	4 h.	Suppression des selles et des coliques (analgésie locale).
Phthisie, 3 ^e période.....	Lavement	0 gr. 50		3 h.	Rien d'anormal.
id.	Potion		0 gr. 90	2 h.	Quintes de toux nocturnes.
id. 2 ^e période.....	id.	0 gr. 30		Pas de sommeil	Le lendemain un peu de lourdeur de tête.
id.	id.		0 gr. 90	6 h.	
Carcinome de l'estomac.....	Lavement	0 gr. 50		3 h.	Pas d'irritation du tube digestif.
id.	id.		0 gr. 90	5 h.	Analgésie locale.
Délire alcoolique.....	Potion		0 gr. 90	Pas de sommeil	
Neurasthénie.....	id.		0 gr. 90	3 h.	Disparition de l'insomnie. Réveil agréable.
Insuffisance mitrale.....	id.		0 gr. 90	1 h.	Cessation des symptômes angoissants.
Névrose	id.		0 gr. 60	Toute la nuit	Amélioration des forces et de l'appétit.

Cystite.....	Suppositoires	0 gr. 60	4 h. à 6 h.	id.
Delirium tremens.....	Lavement	3 gr.	Somnolence	Disparition des cauchemars et tremblements.
id.....	id.	6 gr.	4 h. à 6 h.	id.
Morphinomane.....	Injection hypod.	0 gr. 10	Toute la nuit	Pas d'influence comme traitement.
id.....	Potion	0 gr. 90	2 h.	
Mal de Pott.....	id.	0 gr. 60	3 h.	Cessation des douleurs.
id.....	id.	0 gr. 90	5 h.	
Phisie.....	id.	0 gr. 90	6 h.	Pas d'influence sur l'albumine.
Néphrite albumineuse.....	id.	1 gr. 50	3 h. à 6 h.	Réveil agréable.
Asthme-Bronchite.....	id.	1 gr. 20	7 h.	
Emphysème-Cardiopathie.....	id.	1 gr. 80	5 h.	Sensation de bien-être pendant le jour.
Pleurésie.....	Dose 1/3.	0 gr. 90	Toute la nuit	
Phisie avec délire.....	id.	0 gr. 90	id.	Cessation du délire.
Angine phlegmoneuse.....	Potion	0 gr. 90	id.	Suppression des cauchemars.
Phisie 2 ^e période.....	Lavement	0 gr. 90	4 h.	
Asthme.....	Potion	0 gr. 90	Toute la nuit	Retour de l'appétit.
Cardiopathie artérielle double...	id.	0 gr. 60	5 h.	Disparition des epistaxis.
Angine herpétique.....	Suppositoires	0 gr. 20	6 h.	Pas d'irritation du côté de la muqueuse rectale.
Broncho-pneumonie.....	Lavement	0 gr. 30	5 h.	Abaissement de la température.
Névralgie.....	Capsules	1 gr. 20	8 h.	Ni nausée, ni vomissements.

(1) De même que pour les expériences sur les animaux la formule employée représentait 1 de trional pour 2 de paraldéhyde.

CONCLUSIONS

I. La solubilité du trional dans les huiles et la paralaldéhyde permet d'exalter l'activité de ce médicament dans des proportions plus notables que celles connues jusqu'alors.

II. Les solutions de trional que nous avons indiquées nous ont permis de montrer expérimentalement que l'action pharmacodynamique de ce corps était susceptible de se révéler à des doses bien inférieures de celles qui avaient été fixées jusqu'à ce jour.

III. L'association du trional et de la paralaldéhyde constitue un nouvel hypnotique 4 à 5 fois plus actif que le trional.

Elle permet par conséquent d'administrer le trional à des doses beaucoup moindre.

Il n'y a pas à redouter ni l'accoutumance, ni l'accumulation, ce qui fait que l'on peut administrer le trional pendant une durée de temps plus prolongée sans avoir à craindre les

phénomènes d'intoxication dus aux doses élevées. Néanmoins cette administration doit être surveillée en raison du caractère insidieux que revêtent les accidents qui ont été signalés jusqu'ici.

Vu : Le Doyen.

BROUARDEL.

Vu par le président de la thèse,

J. POUCHET.

Vu et permis d'imprimer :

Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris.

Pour le Vice-Recteur,
L'Inspecteur de l'Académie,

R. MAIRE.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

Pouchet. *Leçons de Pharmacodynamie et de matière médicale.*

— Société de thérapeutique, Paris 22 nov. 1900.

Mathias Duval *Société de Biologie*, 2 fév 1895, Paris.

Ch. Pupin. *Thèse de Paris*, mars 1896.

Brissemoret. Bulletin des Sciences pharmacologiques, décembre 1899, Paris.

Brissemoret et Joanin. Les drogues usuelles.

A. Kast. *Sulfonal, ein neues schlafmittel.* Berlin kl. Wochenschrift, n° 46, 1888.

A Kast et Baumann. *Ueber die Beziehungen zwischen chemi., Constil. und physiol. Wirkung.* Zeitschr. f. physiol. chimie, 1890 XIV, 52.

A. D. Fauconnier. *Bulletin de la Société chimique*, t. IV, 2^e sem. p. 94, 1890.

P Hénoque. *Nouveaux Remèdes.* Vol. II, 1889-1892, déc. p. 503. *Annales de chimie et de Pharmacie* décembre 1892.

Vanderlinden et de Buck de Gand. *Action physiologique des Disulfones acétoniques.* Archives de Pharmacodynamie. Vol. I, fasc. 5 et 6, 1895.

Kramer. *Untersuch. ueber die Einwirk. einiger der gebräuchlichsten schlafmikel auf den Verdauungsprocess.* Thérap. Monatsh., 1888, II, 8.

W. Smith. *The Chemico Physiology of Sulfonal.* Practitioner, 1889, V. XLII, I, p. 44 janv. 1889 ; phys. 1892.

- E. Neisser.** *Ein Fall. von Sulfonal Vergiftung* Deutsch. med. Woch. XVII, 21, 1891.
- Gordon.** *A contribution to the study of sulphonals.* Brit. med. Journ., March. 29, p. 710, 1890.
- Knoblauch.** *Ueber sulfonalwirk.* Thérap. Monats, 1889, nov. S. 495.
- M Hahn.** *Ueber den Einfluss des Sulfonals auf den Eiweisszerfall* Virchows Archiv. CXXV, H. I, 182, 1891.
- Dittrich.** *Ueber methaemoglobinbild. Gifte.* Arch. f. exper. Path. und Pharm. 1892, XXIV. 273.
- E. Salkowski.** *Ueber Vorkommen und Nachweis des Hæmatoporphyrins im Harn.* Zeitschr. f. physiol. chim. Bd XV, In. 4, p. 286, 1891.
- E. Schultze.** *Hematoporphyrin in Harn nach. Trional.* Deutsche med. Wochenschr., 1894, n° 7.
- H. Jolles.** *Ueber das chimische Verhalten des Harns nach sulfonalvergiftung.* Wien. med. Woch. 1891 n° 49. *Ueber die chem. Beschäft in Harn nach sulfonal intoxications.*
- M. Horvak.** *Unter Suchungen über die Wirkung des Trional und Tetronal.* Ungar. archiv. fr kl. Med., 1. 3. 4, p. 273, 1892.
- C. Raimondi et A. Mariottini** *Annales de Ch. et de form. Déc. 1892. Nuovi ipnopllici trionale e tétronale. Ricerche fisiotossicologiche. Observaz. et clin. e. experim. Atti della R. Accadin dei Pixioscr. IV, vol. IV, 1892.*
- Heidenhain.** *Vers. und. Fragen zur Lehre von den Lymphbild.* Pflüger's Archiv. 1891, Bd. 49, S. 258, f.
- Martin.** *Sulfon. geg. Nuchtschweisse.* Medical. Nenig. K., 1889, n° 27.
- Bœttrich.** *Sulfon. geg. Nuchtschweisse.* Therap. mon. 1889 marz S. 123.
- Schmidt.** *Beitr. z. Wirk. d. sulf.* In diss., Wurzburg, 1889.
- Garrot.** *On hæmatoporphyrin as an urinary pigment. in disease.* Journ. of. Pathol. und Bacteriol., Bd. I, n° 2.
- Copeman.** *Hæmatoporphyrin in urin.* Brit. med. Journ., 1891, 24 Januarez, p, 175.

- Hirschmann.** *Ueber die Reiz. motor Nerven durch Losungen von Neutralsalzen.* Pflügers's Archiv, 1891, Bd. 49, S. 301.
- Von Linsbeck.** *Ueber die diuretische Wirk. der Salze* Archiv. f. exp. Path. und Pharmak., 1888, Bd. 25, S. 69.
- Barth et Rumpel.** *Deutsche med Woch.*, n° 32, 1890.
- Schæfer.** Berlin. klin. Woch., 1892.
- Ramondi.** Acad. Romana di med, 26 juin 1892.
- Boettiger.** *Berlin. klin Woch.* n° 41, 1892.
- Garnier.** Progr. méd. n° 49, 1892.
- Brie.** Neurol. centralbl., n° 24, 1892.
- Hammerschlag.** Thèse de Berlin, 1893.
- Randa.** Internat. klin. Rundschau, 1893.
- Mabon.** Journal of Insanity, avril 1893.
- Koppers.** Thèse de Wurzburg.
- Pilanda et Caïner.** Riforma medic., mai 1893. Vienne.
- Mattison.** Med. News 6 mai 1893, Bræoklyn.
- Beyer.** Arch. für Psych., 1893.
- Collatz.** Berlin. Klin. Woch., n° 40, 1893.
- Rijchliniski.** Kronika lek., fév. 1894.
- Schaumann.** Therap. monath. août 1894.
- Morro.** Deutche medic. Woch., n° 34, 1894, Zur Wirkung der Sulfo-nals, trionals, und Tetronals.
- Goldmann.** Therap. Monaths. nov. 1874.
- Montcorvo.** Bull. Acad. méd. Paris, 3 sept. 1895.
- Galliard.** Bull. et mém. de Société médic. des hôp. Paris t. 12, 3^e série 1895 ; Med. mod. 18 mai 1895.
- Vogt.** Bulletin et mém. Société thérap. de Paris, 1894.
- Schlaflosigkeit der Kinder und Trional.
- Claus.** Interklin. Rundschau Wien. 1894.
- Boudeau.** Clinical reports on Trional Phil. 1825.
- Bakofen.** Ueber die Wirkung des trionals. Thèse de Fribourg 1894.
- Reinicke.** Deutsch. med. Leip. u. B. 1895.
- Dujardin-Beaumetz.** Nouvelles médications, 1885, p. 151.

Desnos. Bull. génér. therap. 1885, p. 52.

Coudray. Thèse de Paris, 1884.

V. Kraft Ebing. Berlin klin. Woch, n° 37, p. 685, 12 sept. 1887.

Revue sciences médicales, T. XXXI, p. 66.

Nercam. Thèse de Paris, 1884.

Kramer. Berlin. kli. Woch, n° 34, p. 696, 20 août 1898.

Hayem. Du sang et de ses altérations pathologiques in-8, Paris 1890.

Henoque. Société de Biologie, 15 mars 1884.

Quinquaud. Progrès médical, 1884.

Lech. Bulletin scien. de therap. 1885, p. 374.

Lambert. Rev. sciences méd. T. XXXIV, p. 72.

Riggi. Rev. sciences méd. T. XXXIV, p. 104.

